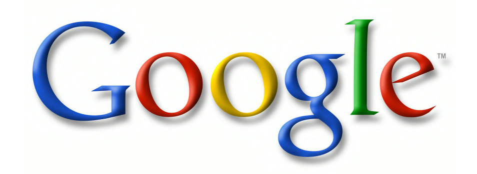
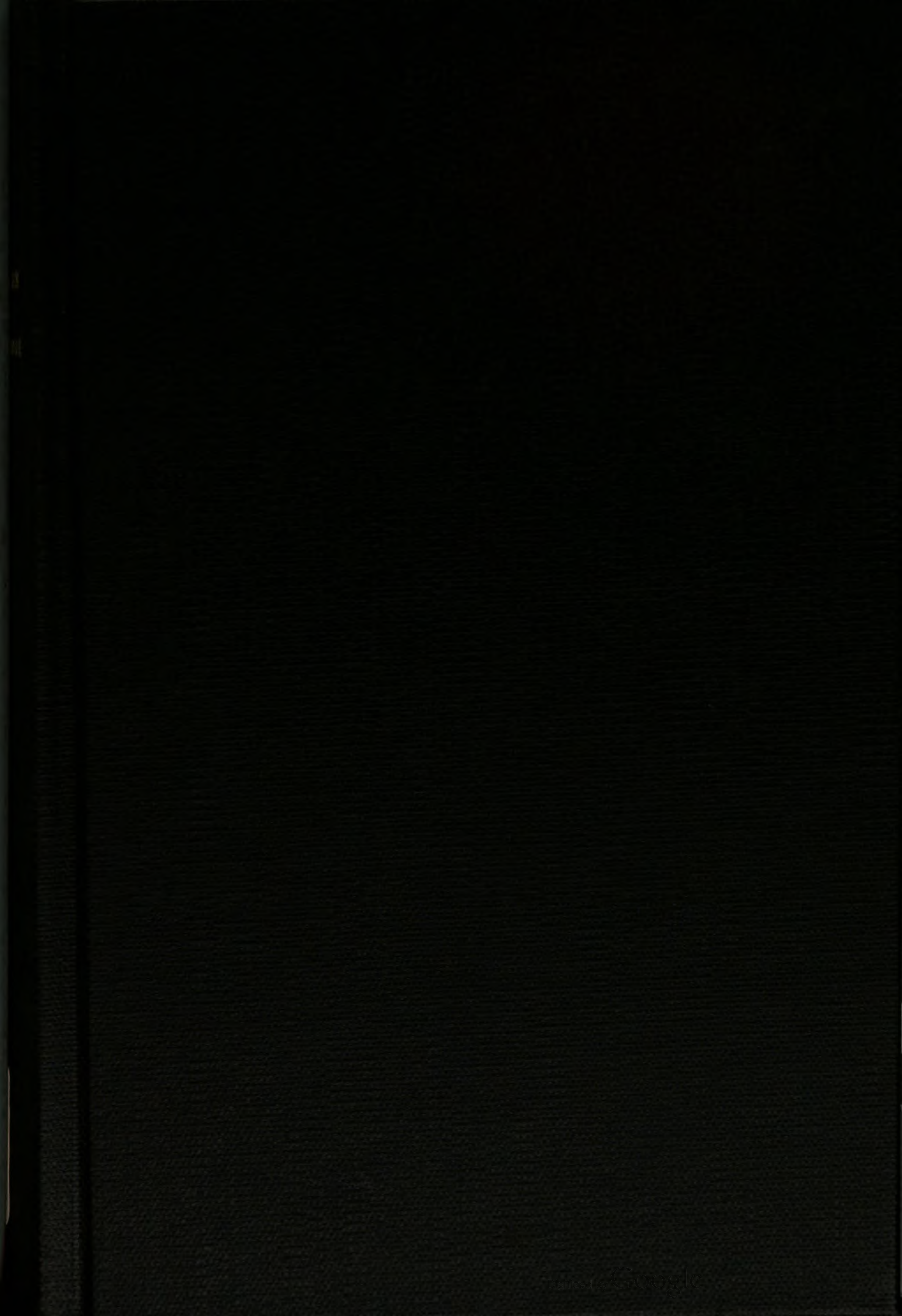
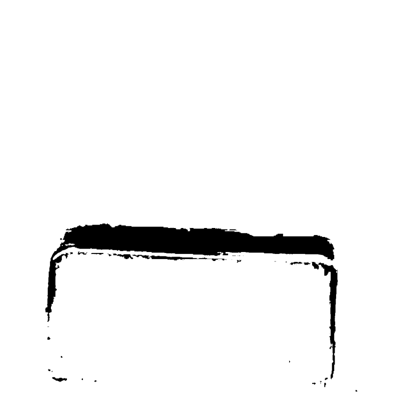






ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

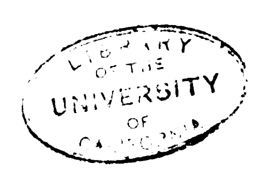
Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Ann Arbor; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **M. v. Nencki**, St Pétersbourg; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **J. L. Prevost**, Genève; **E. Roux**, Paris; **B. J. Stokvis**, Amsterdam; **H. v. Tappeiner**, München; **E. Van Ermengem**, Gand.

VOLUME VIII

avec 7 figures intercalées dans le texte et 5 planches.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, Éditeur,
20, rue du Marché-au-Bois.

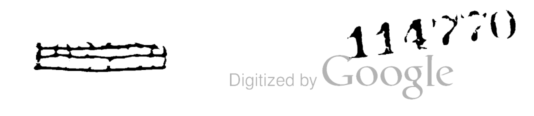
PARIS
O. DOIN, Éditeur,
8, place de l'Odéon.

1901.



Crocker

TABLE DES MATIÈRES DU VOLUME VIII.





TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

22. Sur la rapidité de l'absorption intracellulaire des nitriles malonique et pyrotartrique après injection intraveineuse

PAR

J. F. HEYMANS ET PAUL MASOIN.

La question que nous nous proposons d'aborder présente à la fois un intérêt théorique et pratique. Intérêt théorique : en effet, elle nous permettra de jeter quelque lumière sur le mode d'action de quelques unes des substances dont l'étude a été pour la première fois abordée dans ce laboratoire, et qui furent ici l'objet de plusieurs travaux. Mais, si nombreux que soient les faits intéressants et nouveaux que les expériences sur les nitriles mirent au jour, il s'en faut que l'étude de ces substances soit achevée. Nous sommes, en effet, à peu près ignorants à leur égard sur l'une des questions primordiales qui domine d'ailleurs l'étude toxicologique d'un poison quelconque, à savoir, le mode d'action de ces poisons, le mécanisme intime de l'intoxication. Le poison, en effet, agit-il comme tel, ne subissant aucune modification dans sa constitution chimique, pas plus qu'il n'en détermine dans celle des éléments tissulaires sur lesquels il développe son activité spéciale; ou bien, se combine-t-il avec certains éléments constitutifs des cellules, altérant ainsi la constitution chimique et vitale de ces dernières? Et dans ces deux cas, dans quelles conditions s'opère la disparition du poison hors du sang? Est-ce insensiblement, est-ce au contraire en masse? En quelle quantité les cellules sont-elles aptes à s'assimiler l'élément toxique? Et s'il y a une limite au pouvoir de fixation du poison, quel est le facteur qui règle ce rapport? Autant de questions, applicables d'ailleurs à tout poison, autant d'inconnues.

Et, comme nous le disions au début, ces questions n'ont pas qu'un



intérêt purement théorique : les relations naturelles qui existent entre le mode d'empoisonnement — entendant par ce dernier terme le mécanisme intime de l'intoxication — et les symptômes de l'intoxication, et par suite, du traitement, sont trop évidents pour que nous y insistions.

Poursuivant donc nos recherches sur les dinitriles normaux, nous avons abordé l'étude du mode d'action de ces substances, et plus spécialement la question de savoir ce que devenaient les nitriles malonique, succinique et pyrotartrique injectés directement dans le sang(1).

§ I.

En fait, la question à résoudre par l'expérience se posait de la manière suivante : En déans combien de temps peut-on sauver par saignée suivie de transfusion un animal qui a reçu en injection intraveineuse la dose simplement mortelle de nitrile malonique, succinique ou pyrotartrique? A cet effet, nous avons eu recours à la méthode que nous avons conseillée à DECROLY et RONSSE(2), dans les recherches analogues qu'ils firent sur le venin, la toxine diphtérique et la tétanine, et ultérieurement à MORISHIMA(3) dans ses expériences sur l'arsenic.

Sans entrer donc dans les détails techniques, bornons-nous à exposer une seule expérience, à titre d'exemple. La dose de 6,6—6,7 mgr de nitrile malonique par kgr. d'animal (dose simplement mais sûrement mortelle) ayant été injectée dans la veine marginale d'un petit lapin, l'animal est saigné par une carotide jusqu'à imminence de mort, puis reçoit par la veine jugulaire de la solution physiologique tiède (37-40°) et subit une seconde saignée aussi considérable que possible; on lui transfuse, sitôt après, le sang d'un autre lapin; parfois, au cours de ce dernier temps, ou après, on pratique une dernière saignée afin d'éviter un état pléthorique exagéré, étant donné la différence considérable de taille des animaux.

I. — Nitrile malonique.

1. Dose injectée : 6,74 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 minute. Survie.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :	1720 gr.
» » » » après la transfusion :	1800 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion :	2920 gr.
» » » » après » »	2740 gr.

(1) Les expériences ici relatées furent déjà exécutées dans le courant de l'année 1898.

(2) O. DECROLY, Arch. de Pharmacodyn. 1896, vol. III, p. 61; O. DECROLY et RONSSE, Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérap. 1899, vol. VI, p. 211. La technique se trouve particulièrement exposée à la p. 216 de ce dernier travail.

(3) K. MORISHIMA, Arch. intern. de Pharmacod. et de Thérap. 1900, vol. VII, p. 65.

o min. (1) Injection de nitrile malonique.
1 » Première saignée : 40 c.c.
Solution physiologique : 63 »
Deuxième saignée : 47 »
4 m. 30 sec. Première transfusion.
Troisième saignée : 50 »
6 m. 45 sec. Deuxième transfusion.
Durée totale : 11 min. 30 sec.

25 min. Animal sur pattes. Excellent aspect, sauf respir. légèremt dyspnéique.
40 » L'état dyspnéique s'accentue; tendance à la parésie.
53 » Urines ne contiennent pas de sulfocyanure.
4 heures. Animal souffrant; urines ne renferment pas de sulfocyanure.
6 h. 30'. Légère réaction de sulfocyanure dans les urines.
Les urines du lendemain présentent légère réaction de sulfocyanure.

2. Dose injectée : 6,72 mgr. par kilogramme. Saignée après 2 minutes. Survie.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1115 gr.
» » » » après la transfusion 1170 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2275 gr.
» » » » après » » 2160 gr.

o min. Injection de nitrile malonique.
2 » Première saignée : 31 c.c.
Solution physiologique : 74 »
Deuxième saignée : 39 »
8 m. 45 sec. Transfusion.
Durée totale : 13 minutes.

21 min. Animal sur pattes; respiration ample, 120 par minute. Pas de vaso-dilatation auriculaire.
60 min. R : 140 par minute.
86 » Urines présentent légère réaction de sulfocyanure.
2 h. Etat dyspnéique persistant.
Lendemain matin, les urines présentent réaction manifeste de sulfocyanure.
18 h. Encore légère réaction de sulfocyanure.
24 h. Absence de réaction de sulfocyanure.

3. Dose injectée : 6,7 mgr. par kilogramme. Saignée après 3 min. Intoxication. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1616 gr.
» » » » après la transfusion : 1660 gr.
Poids du lapin transfuseur, avant la transfusion : 2500 gr.
» » » » après » » 2385 gr.

o min. Injection de nitrile malonique.
3 » Première saignée : 39 c.c.
Solution physiologique : 59 »
Deuxième saignée : 31 »

(1) Tous les temps sont comptés à partir du moment d'injection du nitrile : o h. o min.

6 min. Première transfusion.
Troisième saignée : 30 c.c.
8 » Deuxième transfusion.
Durée totale : 13 minutes.

L'animal, détaché, a bonne apparence.
30 min. Vaso-dilatation auriculaire.
35 » Etat dyspnéique croissant ; parésie.
45 » Paralysie ; respiration se ralentit.
1 h. 30′ environ. L'animal succombe ; sulfocyanure dans les urines.

4. Dose injectée : 6,6 mgr. par kilogramme. Saignée après 5 min. Intoxication. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1510 gr.
» » » » après la transfusion : 1540 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2425 gr.
» » » » après » » 2287 gr.

0 min. Injection de nitrile malonique.
5 » Première saignée : 38 c.c.
Solution physiologique : 55 »
Deuxième saignée : 32 »
8 » Première transfusion.
Troisième saignée : 30 »
11 » Deuxième transfusion.
Durée totale : 15 minutes.

42 min. Respiration dyspnéique ; paralysie.
72 » Aggravation.
1 h. 30′ environ. Mort. Légère réaction de sulfocyanure dans les urines.

Résumons ces faits essentiels de la manière suivante :

Expérience	I.	Dose injectée :	6,74 mgr.	Saignée après	1 min.	Survie.
»	II.	» »	6,72 »	» »	2 »	Survie.
»	III.	» »	6,70 »	» »	3 »	Mort.
»	IV.	» »	6,6 »	» »	5 »	Mort.

Par conséquent, la première saignée est-elle pratiquée en déans les deux minutes qui suivent l'injection, il est possible de sauver l'animal intoxiqué par une dose simplement mortelle de nitrile malonique. Toutefois alors, et même déjà après 1 minute, du nitrile malonique est demeuré en quantité suffisante pour déterminer des symptômes d'intoxication, l'apparition de sulfocyanure dans les urines venant ultérieurement confirmer les observations immédiates.

A partir de la troisième minute, il n'est pas possible de sauver un animal ; passé ce temps l'intoxication évolue avec ses caractères ordinaires et la terminaison fatale ; la mort survient au bout de 1 1/2 heure environ, soit donc dans le délai habituel pour une dose simplement mortelle.

II. — Nitrile succinique.

Nous avons tenté des expériences semblables à l'aide du nitrile succinique. Mais il nous fallait pour conclure connaître la dose minimale sûrement mortelle en injection intraveineuse. A la suite de très nombreux essais nous avons constaté que ce poison présente une notable variation de toxicité d'un individu à l'autre. Nous avons autrefois évalué à 35 milligrammes la dose mortelle par kilogr. d'animal (injection sous-cutanée); mais si l'on expérimente sur des lapins de provenance différente et soumis à des régimes variés, ou seulement à des moments différents de la journée, on trouve que la dose mortelle est tantôt plus élevée, tantôt moins élevée(1). Ces variations, nous les avons constatées dans de nombreuses expériences : il ne nous a pas été possible de fixer un chiffre pouvant servir de base assurée à des recherches telles que celles-ci, qui exigent des données posologiques précises ne laissant place à nulle exception. Nous nous abstiendrons donc de publier des résultats, qui, loin d'apporter quelque lumière, jetteraient de la confusion dans la question.

III. — Nitrile pyrotartrique.

Nous avons voulu préalablement nous assurer si la dose de 18 mgr. par kilogramme telle que nous l'avons fixée dans notre mémoire sur les dinitriles(2), comme dose mortelle en injection sous-cutanée, l'était également si on s'adressait à la voie intraveineuse. D'après nos recherches, ce chiffre est légèrement trop faible, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

No	Poids du lapin	Quantité de N. P. injectée	Quantité par kgr.	— Survie + Mort	OBSERVATIONS
1	700 gr.	12,5 mgr.	17,8 mgr.	—	Etat dyspnéique pendant plusieurs heures.
2	850 »	17,5 »	20,5 »	—	Accidents très graves; plusieurs heures.
3	764 »	16,0 »	20,6 »	—	» » » » »
4	762 »	16,0 »	20,8 »	+	Après 5 h. 30'.
5	1340 »	28,0 »	20,9 »	+	Après 6 heures.
6	760 »	16,0 »	21,0 »	+	Après 4 h. 15'.

Nous avons donc adopté pour base de travail dans les expériences qui suivent le chiffre de 21 mgr. par kilogramme comme quantité minimale sûrement mortelle.

(1) De l'ensemble des résultats il paraît ressortir que le chiffre de 35 mgr. par kgr. est trop faible.

(2) J. F. Heymans et Paul Masoin : *Etude physiologique sur les dinitriles normaux*. Ces Archives, 1896, vol. III, p. 77.



1. Dose injectée : 20,34 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 min. Pas d'accidents.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :			860 gr.
» » » » après la transfusion :			900 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion :			2504 gr.
» » » » après » »			2395 gr.
o min.	Injection de nitrile pyrotartrique.		
1 »	Première saignée :	21 c.c.	
	Solution physiologique :	63 »	
	Deuxième saignée :	37 »	
5 »	Première transfusion.		
	Troisième saignée :	40 »	
7 m. 30 sec.	Deuxième transfusion.		
Durée totale : 12 minutes.			

L'animal a bonne apparence; ne présente pas d'accidents; sulfocyanure dans les urines pendant 3 jours.

2. Dose injectée : 20,9 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 min. Pas d'accidents

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :			885 gr.
» » » » après la transfusion :			900 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion :			1907 gr.
» » » » après » »			1828 gr.
o min.	Injection de nitrile pyrotartrique.		
1 »	Première saignée :	28 c.c.	
	Solution physiologique :	49 »	
	Deuxième saignée :	32 »	
4 m. 30 sec.	Première transfusion.		
	Troisième saignée :	40 »	
8 m. 15 sec.	Deuxième transfusion.		
Durée totale : 10 min. 30 sec.			

L'animal ne présente pas d'accidents. Sulfocyanure dans les urines pendant 2 jours.

3. Dose injectée : 21,1 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 min. Pas d'accidents.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :			950 gr.
» » » » après la transfusion :			990 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion :			2070 gr.
» » » » après » »			1954 gr.
o min.	Injection de nitrile pyrotartrique.		
1 »	Première saignée :	32 c.c.	
	Solution physiologique :	42 »	
	Deuxième saignée :	30 »	
3 m. 30 sec.	Première transfusion.		
	Troisième saignée :	38 »	
5 min.	Deuxième transfusion.		
Durée totale : 7 minutes.			

L'animal ne présente pas d'accidents; sulfocyanure dans les urines pendant 2 1/2—3 jours.

4. Dose injectée : 21,1 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 min. Pas d'accidents.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :		900 gr.
» » » »	après la transfusion :	925 gr.
» » »	transfuseur, avant la transfusion :	2245 gr.
» » » »	après » »	2115 gr.

0 min.	Injection de nitrile pyrotartrique.	
1 »	Première saignée :	27 c.c.
	Solution physiologique :	40 »
	Deuxième saignée :	23 »
6 m. 30 sec.	Première transfusion.	
	Troisième saignée :	50 »
9 min.	Deuxième transfusion.	

Durée totale : 12 m. 30 sec.

L'animal ne présenta pas d'accidents; sulfocyanure dans les urines pendant 2 jours.

5. Dose injectée : 21 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 m. 30 sec. Intoxication.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :		925 gr.
» » » »	après la transfusion :	950 gr.
» » »	transfuseur, avant la transfusion :	2410 gr.
» » » »	après » »	2314 gr.

0 min.	Injection de nitrile pyrotartrique.	
1 m. 30 sec.	Première saignée :	30 c.c.
	Solution physiologique :	35 »
	Deuxième saignée :	25 »
	Solution physiologique :	20 »
	Troisième saignée :	15 »
5 m. 15 sec.	Première transfusion.	
	Quatrième saignée :	25 »
7 min.	Deuxième transfusion.	

Durée totale : 13 minutes.

L'animal présenta une respiration dyspnéique; de la parésie exista pendant 1 1/2—1 3/4 h.; du sulfocyanure se montra dans les urines pendant 2 1/2 jours.

6. Dose injectée : 21,1 mgr. par kilogramme. Saignée après 2 minutes. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection :		1300 gr.
» » » »	après la transfusion :	1330 gr.
» » »	transfuseur, avant la transfusion :	2460 gr.
» » » »	après » »	2325 gr.

0 min.	Injection de nitrile pyrotartrique.	
2 min.	Première saignée :	35 c.c.
	Solution physiologique :	40 »
	Deuxième saignée :	30 c.c.
6 min.	Première transfusion.	
	Troisième saignée :	30 »
7 m. 30 sec.	Deuxième transfusion.	

Durée totale : 13 minutes.

L'animal présenta les symptômes ordinaires d'intoxication et succomba environ 4 heures après l'injection du nitrile (délai normal).

7. Dose injectée : 22,2 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 minute. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1350 gr.
» » » » après la transfusion : 1375 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2435 gr.
» » » » après » » 2335 gr.

0 min. Injection de nitrile pyrotartrique.
1 » Première saignée : 35 c.c.
Solution physiologique : 50 »
Deuxième saignée : 30 »
4 m. 15 sec. Première transfusion.
Troisième saignée : 33 »
7 min. Deuxième transfusion.
Durée totale : 10 min. 15 sec.

Immédiatement après être détaché, l'animal circule, apparences normales.

1 h. Etat dyspnéique ; parésie.
1 h. 30'. Paralysie.
2 h. Aggravation des troubles respiratoires.
2 h. 30'—3 h. Mort.

8. Dose injectée : 22,2 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 1/2 minute. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1350 gr.
» » » » après la transfusion : 1400 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2585 gr.
» » » » après » » 2476 gr.

0 min. Injection de nitrile pyrotartrique.
1 m. 30 sec. Première saignée : 35 c.c.
Solution physiologique : 46 »
Deuxième saignée : 30 »
6 m. 30 sec. Première transfusion.
Troisième saignée : 35 »
8 m. 15 sec. Deuxième transfusion.
Durée totale : 11 min. 30 sec.

Sitôt après expérience, l'animal présente bonne apparence.

1 h. 30 min. Dyspnée, parésie.
1 h. 45 min. Aggravation.

L'animal succombe dans la nuit. Pas de sulfocyanure dans les urines.

9. Dose injectée : 24,5 mgr. par kilogramme. Saignée après 2 minutes. Mort.

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1172 gr.
» » » » après la transfusion : 1235 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2802 gr.
» » » » après » » 2670 gr.



o min. Injection de nitrile pyrotartrique.
2 » Première saignée : 30 c.c.
Solution physiologique : 40 »
Deuxième saignée : 24 »
Solution physiologique : 35 »
Troisième saignée : 24 »
5 » Première transfusion.
Saignée : 22 »
6 » Deuxième transfusion.
Durée totale : 10 minutes.

L'animal a excellent aspect.

30 min. Dyspnée; parésie; pas de sulfocyanure dans les urines.
60 min. Aggravation des troubles moteurs et respiratoires.
70 min. Paralysie.
1 h. 30' Aggravation.

L'animal succombe dans la nuit. Pas de sulfocyanure dans les urines.

10. Dose injectée : 25 mgr. par kilogramme. Saignée après 1 minute. Mort

Poids du lapin transfusé, avant l'injection : 1320 gr.
» » » » après la transfusion : 1350 gr.
» » » transfuseur, avant la transfusion : 2254 gr.
» » » » après » » 2170 gr.

o min. Injection de nitrile pyrotartrique.
1 » Première saignée : 32 c.c.
Solution physiologique : 56 »
Deuxième saignée : 30 »
5 » Première transfusion.
Troisième saignée : 30 »
10 m. 40 sec. Deuxième transfusion.
Durée totale : 16 minutes.

30 min. Etat dyspnéique.
45 min. Paralysie.
1 h. Période d'amélioration.
1 h. 30 min. Aggravation.

Trouvé mort 2 1/2—3 h. après l'injection du nitrile. Urines : pas de sulfocyanure.

Résumons les résultats qui précèdent dans le petit tableau suivant :

Expérience	I.	Dose	injectée :	20,34	mgr.	Saignée	après :	1 min.	Survie.
»	II.	»	»	20,9	»	»	»	1 »	»
»	III.	»	»	21,1	»	»	»	1 »	»
»	IV.	»	»	21,1	»	»	»	1 »	»
»	V.	»	»	21,0	»	»	»	1 m. 30 sec.	»
»	VI.	»	»	21,1	»	»	»	2 m.	Mort.
»	VII.	»	»	22,2	»	»	»	1 m.	»
»	VIII.	»	»	22,2	»	»	»	1 m. 30 sec.	»
»	IX.	»	»	24,5	»	»	»	2 m.	»
»	X.	»	»	25	»	»	»	1 m.	»

Par conséquent, après injection d'une dose dépassant de moins de 0,5 mgr. par kgr. la dose minimale sûrement mortelle (20,8—21,0), il est possible de sauver un animal, une saignée étant pratiquée en déans 1 1/2 minute environ. Toutefois, une grande quantité de nitrile pyrotartrique est déjà retenue, lors même que la première saignée ait lieu ne fût-ce que 1 minute après l'injection du nitrile : on constate, en effet, pendant 2 à 3 jours la présence de sulfocyanure dans les urines (exp. I, II, III et IV).

Si l'on attend 1 1/2 minute, des accidents graves se produisent (exp. V). Si on laisse entre l'injection du nitrile et la première saignée un intervalle de temps de 2 min. (exp. VI), la mort survient dans le délai ordinaire (3 1/2—4 h.).

Quand on donne une dose dépassant de 1,2 mgr. environ la dose simplement mortelle, et qu'on attend 1 minute avant de faire la première saignée, l'on n'empêche pas l'animal de succomber (exp. VII).

Si donc des doses exactement mortelles de nitrile malonique ou pyrotartrique n'ont cependant pas entraîné la mort de l'animal, c'est qu'une certaine quantité a encore pu être soustraite avec le sang. Combien? Très peu de chose assurément : nous en voulons pour preuve l'apparition de symptômes d'intoxication qui revêtent suivant les cas un caractère de haute gravité; ce qui explique aussi que si au lieu de pratiquer la saignée en déans les 2 minutes qui suivent l'injection du nitrile malonique, on attend 3 minutes (exp. III) et même 5 minutes (exp. IV), il n'est pas possible d'empêcher l'animal de succomber bien qu'il eut reçu à très peu près une dose identique de poison que dans les expériences I et II (suivie); ce qui explique également que si on élève la dose de nitrîle pyrotartrique ne fut-ce que de 1/20 (1,2 mgr. par kilogramme, exp. VII et VIII), la saignée, qui pratiquée respectivement 1 et 1 1/2 minute après l'injection pouvait sauver d'une dose simplement mortelle (exp. II et suiv.) ne le peut plus dans ces conditions.

Si l'on tient compte d'autre part que la première saignée enlève à l'animal plus du 1/3 de la quantité totale de son sang, et qu'en suite du lavage par la solution physiologique et des saignées ultérieures, cette quantité est portée aux 2/3 et parfois même aux 3/4 de la quantité totale (estimée au 15e du poids du corps = 66 °/oo), on sera naturellement amené à conclure que la dose simplement mortelle des nitriles injectés disparaît du sang avec une très grande rapidité soit, en déans 2 minutes.

Existe-t-il à cet égard quelque différence entre les nitriles étudiés?

De l'ensemble des recherches auxquelles nous nous sommes livrés, et comparant plus spécialement l'expérience II (nitrile malonique) aux expériences V et VI (nitrile pyrotartrique), il semble résulter que le nitrile pyrotartrique disparaît du sang avec une plus grande rapidité que le nitrile malonique. Cette différence est assurément minime et n'est nullement en rapport avec la différence qui existe dans la durée de la période latente de l'intoxication par ces deux nitriles : en effet, la dose simplement mortelle de nitrile malonique agit après 20 minutes environ, tandis que le nitrile pyrotartrique ne manifeste son action qu'après 30 minutes, 3/4 d'heure environ, et parfois davantage.

Par conséquent, la différence dans la période latente de l'intoxication ne résulte pas d'une différence correspondante dans la rapidité d'absorption — il existerait plutôt dans le cas présent un rapport inverse; — elle semble bien due, au contraire, à ce que les nitriles, tout en pénétrant avec une égale rapidité dans les cellules, y développent leur action avec une vitesse différente.

§ II.

Puisque les nitriles malonique et pyrotartrique ont après un si court laps de temps disparu du sang, c'est qu'ils ont déjà pénétré dans les tissus. Aussi, peut-on prévoir qu'en injectant à un lapin une dose mortelle de nitrile malonique, l'on pourra transfuser à un autre dès la 3e minute le sang du premier sans déterminer la mort du second. De fait, l'expérimentation corrobore cette conclusion *a priori*, et non seulement pour la dose simplement mortelle, mais encore pour une dose plusieurs fois mortelle.

L'exemple suivant en fournit la démonstration (1).

Lapin n° 1, grand lapin, animal injecté, transfuseur 2120 gr.
» n° 2, petit lapin, lapin transfusé 1327 gr.

Au lapin n° 1, injection de 52 mgr. de nitrile malonique, dose 3,7 fois mortelle, rapportée au lapin n° 2 dose 6 fois mortelle. Après saignée du petit, transfusion du grand au petit 5 minutes après l'injection du poison.

Poids du lapin n° 1 après la transfusion : 2030 gr.
» » » n° 2 » » » 1370 gr.

c'est-à-dire que le grand a perdu 44 ‰ de son poids, soit donc exactement les 2/3 de la quantité de son sang. Si le poison se fut trouvé en ce moment encore libre dans la circulation, les 2/3 de la quantité injectée eussent été

(1) Pour la technique, voir travail de DECROLY et RONSSE, Archives de Pharmac. etc. Vol. VI, p. 243.



entraînés avec le sang, et le petit eût reçu de ce chef une dose 4 fois supérieure à la dose simplement mortelle. Or que voyons-nous? Le lapin nº 2 demeure absolument normal; à peine une légère réaction de sulfocyanure apparaît-elle dans les urines. Par conséquent, la plus grande partie du poison injecté a été retenue par les tissus du premier, une dose excessivement faible seulement ayant échappé à la fixation.

Et parmi les questions qui se posent dès lors nous avons abordé la suivante : Quelle quantité de poison faut-il injecter à un animal pour qu'après un temps donné (5 minutes pour toutes nos expériences) son sang transfusé à un autre détermine chez ce dernier une intoxication mortelle?

I. — Nitrile malonique.

No	Poids avant transfus.	Quantité de N. M. injectée	Rapport à la dose mortelle	Quantité de sang soustraite à nº 2	Poids après transfus.	Nº 1 a perdu en sang	Quantité totale de sang de nº 1	Perte de sang de nº 1	— Survie + Mort	OBSERVATIONS, LAPIN Nº 2
	gr.	mgr.	fois	c.c.	gr.	gr.	c.c.	°/₀₀		
I.	2120	52	3,7		2030	80	140	37		
	1327		6	37	1370				—	Demeure normal. Légère réaction de sulfocyanure jusque 12 heures après l'expérience.
II.	2603	58,5	3,4		2510	90	170	34		
	1175		8	30	1230				—	Très légère dyspnée. Légère réaction de sulfocyanure, très passagère.
III.	2455	100	6,3		2347	98	162	40		
	1535		10	40	1590				—	Dyspnée pendant 1 heure. Réaction sulfocyan. nette après 3 h.; certaine après 12 h.; nulle après 18 heures.
IV.	2328	120	8		2223	77	150	30		
	1500		12,5	40	1500				—	Dyspnée pendant 1 1/4 h. environ. Parésie. Sulfocyanure 24 heures environ.
V.	2415	160	10		2310	95	160	39		Dyspnée. Vaso-dilatation manifeste.
	1245		20	38	1285				—	30 min. Paralysie; complète 40 min. après la transfusion : vaso-dilatation disparue ; R. 100 par minute. 60 min. Etat très grave ; respiration ralentie. 80 min. Parvient à se remettre sur pattes. 1 h. 30 m. Très déprimé encore. Ne se déplace pas spontanément. Sulfocyanure dans les urines pendant 24 heures. — Survie.
VI.	2070	156	11,5		1992	71	137	34		30 min. Vaso-dilatation; parésie; R. 100 p. min.
	955		25	28	990				+	40—45 m. Paralysie. 60 min. R. ralentie. Animal couché sur le côté. 80 min. Succombe.
VII.	2435	225	14,1		2360	75	161	30		
	1382		22	23	1435				+	A présenté intoxication très grave, issue mortelle certaine que nous avons prévenue par hyposulfite de soude.
VIII.	2050	273	20		2010	40	130	20		Sitôt après la transfusion l'animal se présente en excellent état. Bientôt des symptômes d'intoxication apparaissent. L'animal succombe rapidement, environ 25 minutes après la fin de l'expérience. Pas d'urines dans la vessie.
	1380		30	35	1395				+	

Commentons brièvement le tableau ci-dessus :

Expérience I. — Le lapin nº 1 (lapin injecté ou transfuseur) a perdu un peu plus de la moitié de la quantité totale de son sang (1), ce qui, eu

(1) Cette quantité est calculée en tenant compte, dans la mesure du possible, de la quantité d'urines et de fèces émis par les lapins au cours des expériences.

égard à la dose de poison administrée eût représenté pour le n° 2 (petit lapin, lapin transfusé) l'introduction d'une dose trois fois mortelle de poison; or ce dernier demeure absolument normal, une légère réaction de sulfocyanure se montre dans les urines et persiste jusque 12 heures après l'expérience.

Expérience II. — Le lapin 1 a perdu environ la moitié de la quantité totale de son sang, ce qui eût représenté pour le n° 2 une absorption de poison un peu supérieure à 4 fois la dose mortelle : un léger état dyspnéique apparaît, ainsi qu'une légère réaction de sulfocyanure, de courte durée.

Expérience III. — Le n° 1 a perdu 40 ‰ de son poids, soit un peu moins des 2/3 de la quantité totale de son sang, ce qui, eu égard à la dose de nitrile injectée, eût représenté pour le lapin n° 2 l'absorption d'une dose de poison légèrement inférieure à 6,6 fois la dose mortelle : dyspnée, réaction de sulfocyanure, certaine encore après 12 heures, nulle après 18 heures.

Expérience IV. — Le n° 1 a perdu 30 ‰ de son poids, soit un peu moins de la 1/2 de la quantité totale de son sang, ce qui représenterait pour le petit l'absorption d'une dose de poison 5—6 fois supérieure à la dose simplement mortelle : un état dyspnéique et de la parésie se montrent, du sulfocyanure existe dans les urines pendant 24 heures environ.

Expérience V. — Le n° 1 a perdu 39 ‰ de son poids, soit environ la 1/2—2/3 de la quantité totale de son sang, ce qui eût représenté pour le lapin n° 2 l'absorption d'une dose de poison environ 12,5 fois supérieure à la dose simplement mortelle : une intoxication très grave se produit, d'une durée de plus de 3 heures; du sulfocyanure se montre dans les urines pendant 24 heures environ.

Expérience VI. — Le n° 1 a perdu 34 ‰ de son poids, soit environ la moitié de la quantité totale de son sang, ce qui eût représenté pour le lapin n° 2 l'absorption d'une dose de poison 12,5 fois supérieure à la dose simplement mortelle : une intoxication très grave se produit, suivie de mort au bout d'une heure et demie environ.

Expérience VII. — Le n° 1 a perdu 30 ‰ de son poids, soit moins de la moitié de la quantité totale de son sang, ce qui eût représenté pour le petit lapin l'absorption d'une dose de poison 10—11 fois supérieure à la dose simplement mortelle : sitôt après la transfusion l'animal présentait bonne apparence; mais bientôt la respiration s'accélère, de la vaso-dilatation auriculaire se produit, de la parésie se manifeste; insensiblement l'intoxication s'aggrave. A ce moment nous pratiquons une injection



intraveineuse d'hyposulfite de soude : une amélioration rapide se produit, et après 20 minutes l'animal offrait, à part une légère dyspnée, les apparences d'un animal normal.

Expérience VIII. — Le lapin n° 1 a perdu 20 °/₀₀ de son poids, soit donc moins du tiers de la quantité totale de son sang; eu égard à la dose de nitrile injectée et au poids du lapin n° 2, celui-ci aurait reçu de la sorte une quantité de poison représentant environ 10 fois la dose simplement mortelle : l'animal présenta, en effet, les symptômes de l'intoxication malonique, et succomba environ 25 minutes après le début de la transfusion.

Résumons ce qui précède dans le petit tableau suivant(1) :

Expérience :	Le lapin n° 2 aurait reçu avec le sang :			
I.	3	fois la dose mortelle.	Survie.	
II.	4	»	»	
III.	6,5	»	»	
IV.	5—6	»	»	
V.	12,5	»	»	Intoxication très grave.
VI.	12,5	»	Mort.	
VII.	10—11	»	Mort (voir protocole).	
VIII.	10	»	Mort.	

Si donc les lapins n° 2 des expériences I, II, III, IV, V n'ont pas succombé à l'intoxication malonique, c'est uniquement parce que la plus grande partie du poison injecté aux n°s 1 a été retenue par ceux-ci. Toutefois, et comme il fallait s'y attendre, on ne peut impunément en injecter une dose infinie, et la dose limite apparaît dès l'expérience V confirmée par les expériences VI, VII et VIII.

Nous savons que la dose exactement mortelle de nitrile malonique est de 6,5 mgr. par kilogramme; par conséquent, dès que l'animal succombe c'est qu'il a reçu cette dose. Or, dans les expériences I, II, III, IV et V nous pouvons suivre l'échelle des symptômes d'intoxication depuis la simple dyspnée jusqu'à la paralysie; il s'ensuit que la dose de nitrile malonique, qui avec le sang a passé du lapin 1 au lapin 2 a été

(1) Il pourrait sembler qu'une contradiction existât entre les résultats de l'expérience V d'une part et ceux des expériences VI et VIII d'autre part. Mais il ne faut pas perdre de vue que pour l'exposé de ces expériences et l'interprétation des résultats, nous devons faire intervenir un facteur sur la valeur duquel les auteurs sont loin d'être d'accord, à savoir, la quantité totale de sang du lapin (nous avons adopté le 1/15e du poids du corps = 66 °/₀₀). La multiplicité des expériences pourrait seule corriger les inexactitudes résultant de ce défaut. D'ailleurs, on ne peut exiger des résultats d'une concordance mathématique dans des expériences où interviennent tant de facteurs naturels, et qui touchent à la vie la plus intime des cellules.

progressivement croissante depuis I jusque V sans atteindre cependant la dose mortelle 6,5 mgr. par kilogramme.

Dans les expériences VI et VIII (et il n'est pas douteux pour nous que nous y puissions ajouter l'expérience VII) il y a eu issue fatale; par conséquent, dans ces cas la dose de 6,5 mgr par kilogramme a été atteinte et même dépassée.

Comme on peut en juger par le petit tableau ci-dessus (p. 14) il faut que le sang du lapin 1 ait contenu jusque 10 fois la dose simplement mortelle pour que le lapin 2 reçoive juste assez pour succomber. Par conséquent, des 10 doses mortelles que l'on aurait pu supposer avoir passé du lapin 1 au lapin 2, une seule se trouve réellement dans le sang du premier, les 9 autres ont disparu du sang.

Donc, après 5 minutes la capacité de fixation des tissus pour le nitrile malonique s'élève à 9 fois la dose simplement mortelle.

Dans un travail antérieur(1) il a été démontré que le pouvoir antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis du nitrile malonique s'exerce jusqu'à concurrence de 9 fois la dose mortelle, c'est-à-dire qu'aussi longtemps qu'on ne dépasse pas cette quantité, l'hyposulfite injecté en proportion adéquate est capable de sauver la vie à l'animal; mais qu'à partir de cette dose (55 mgr. nitrile malonique par kilogramme) l'hyposulfite — quels que soient le mode d'administration et la dose — ne prévient plus l'empoisonnement et la mort de l'animal.

Il est bien remarquable qu'une conclusion analogue paraisse se dégager de ce double ordre de recherches, transfusion après intoxication et désintoxication par l'hyposulfite de soude : dans les deux cas, il semble que l'organisme ne puisse fixer plus de 9 fois la dose simplement mortelle de nitrile malonique; tout ce qui est injecté au delà demeure dans le sang et est entraîné avec lui, au même titre que cette portion est réfractaire à l'action antitoxique de l'hyposulfite de soude.

II. — Nitrile pyrotartrique.

Nous avons pratiqué à l'aide du nitrile pyrotartrique la même série d'expériences qu'à l'aide du nitrile malonique, c'est-à-dire, injection du poison à un grand lapin, et 5 minutes après transfusion de son sang à un petit lapin.

(1) Loc. cit.



No	Poids avant transfus.	Quantité de N. P. injectée	Rapport à la dose mortelle	Quantité de sang soustraite à n° 2	Poids après transfus.	N° 1 a perdu en sang	Quantité totale de sang n° 1	Perte de sang n° 1	— Survie + Mort	OBSERVATIONS, LAPIN N° 2
	gr.	mgr.	fois	c.c.	gr.	c.c.	c.c.	°/..		
I.	2520	325	6,1		2420	90	166	87		
	1550		10	39	1600				—	Demeure absolum. normal. Sulfocyanure dans urines . . { nul, après 2 heures. / certain, » 4 » / certain, » 10 » / ? » 20 »
II.	2337	390	8		2234	83	154	35		
	1247		15	35	1297				—	Dyspnée manifeste. Sulfocyanure dans urines { nul après 1 heure. / nuit, légère réaction. / lendem. matin, lég. réaction. / 24 heures, forte réaction. / plus de 24 heures, ?
III.	2490	438	8,4		2402	88	165	35		
	1280		16	40	1325				—	Dyspnée pendant 50—60 min. Sulfocyanure dans urines . . { réaction nette après 2 heures. / » forte » 5 » / » » » 7 » / » » » 18—20 h. / » » » 26 h.
IV.	2352	416	8,5		2250	79	155	33		
	980		20	24	1035				+	Intoxication. Mort après 3 heures. Pas de sulfocyanure dans les urines trouvées dans la vessie.
V.	1782	356	9,2		1720	65	117	36		
	850		20	21	885				+	Id.

Si donc à un grand lapin on injecte respectivement

6,1 fois la dose mortelle de nitrile pyrotartrique (exp. I)
8 » » » » » » » (exp. II)
8,4 » » » » » » » (exp. III)
8,5 » » » » » » » (exp. IV)
9,2 » » » » » » » (exp. V),

le petit lapin transfusé avec le sang du premier ne succombe, c'est-à-dire, n'a reçu avec le sang que sa dose simplement mortelle (21 mgr. par kilogramme) — proportions gardées du poids du corps et de la quantité du sang — que lorsque le grand a reçu une dose de poison environ 9 fois supérieure à sa dose simplement mortelle. Aussi longtemps qu'on demeure en dessous de ce chiffre la quantité de poison qui après 5 minutes se trouve encore dans le sang est insuffisante pour tuer le petit lapin. Les tissus ont donc fixé environ 8 fois la dose mortelle de poison, chiffre qui se rapproche beaucoup de celui que nous avons trouvé pour le nitrile malonique.

Faisant varier le temps et les doses, il serait intéressant de rechercher comment ce rapport se maintient dans la suite. Nous avons fait à cet égard quelques expériences, d'où il semble ressortir que la similitude que nous notions il y a quelques instants pour les 2 nitriles n'existe plus ultérieurement; des recherches systématiques pourraient seules éclairer ce point de toxicologie.

Et pour finir jetons un coup d'œil sur les résultats obtenus par DECROLY et RONSSE dans leurs recherches semblables sur le venin, les toxines tétanique et diphtérique, et par MORISHIMA dans ses expériences sur l'arsenic. La comparaison est particulièrement intéressante pour la première série d'expériences, injection de poison à un petit lapin : en déans combien de temps une intervention est-elle capable d'empêcher l'intoxication, et dans quelle mesure?

A cet égard l'arsenic se place sur la même ligne que la toxine tétanique: un intervalle de 20 secondes (1) sépare-t-il le début de l'injection du début de la saignée, le résultat final n'est pas modifié, la mort survient dans le délai habituel. La toxine diphtérique semble disparaître du sang avec une rapidité un peu moindre que la toxine tétanique : la saignée pratiquée dès 20 secondes après l'injection peut retarder la mort, mais elle n'empêche pas l'animal de succomber.

Se placent après eux les nitriles pyrotartrique et malonique, dont la dose simplement mortelle est complètement fixée par les tissus en déans les 2—3 minutes qui suivent l'injection intraveineuse.

Par opposition aux précédents, le venin reste beaucoup plus longtemps dans la circulation sanguine : pourvu qu'on intervienne en déans les 10 minutes qui suivent l'injection, l'animal sera sauvé.

Il est étonnant que le venin prenne une place si éloignée des toxines et des poisons chimiquement définis au point de vue de l'affinité élective que manifestent ces substances pour les cellules et les tissus; plus curieux encore est le résultat qui place à cet égard l'arsenic à côté des toxines.

Si donc nous en exceptons le venin, nous voyons que vis-à-vis des poisons jusqu'ici étudiés le pouvoir d'absorption intracellulaire s'exerce avec une très grande rapidité. Puissent des recherches analogues sur d'autres substances permettre de formuler un jour les lois générales qui régissent ces phénomènes et qu'il ne nous est point encore permis seulement d'entrevoir : nous pénétrons ici bien avant dans l'analyse des réactions cellulaires : la précision dans les méthodes, la multiplicité des expériences, la vérité des observations seront les garantis de l'exactitude des conclusions.

Juillet 1900.

(1) On ne pourrait guère descendre en dessous de ce chiffre, car il faut tout au moins laisser au poison le temps de se répandre par tout l'organisme.



AUS DEM HYGIENISCHEN INSTITUT ZU MARBURG (DIR. PROF. BEHRING).

Beitrag zur Tetanusantitoxintherapie bei Thieren und beim Menschen.

VON

JINNOSUKE TSUZUKI.

Einleitung.

Im Jahre 1889 hat KITASATO(1) die erste Reincultur des Tetanusbacillus gewonnen und bald darauf(2) auch das Tetanusgift studiert. Er bekam das bacterienfreie Tetanusgift in der Weise, dass er durch Thonkerzen Tetanusbouillonculturen filtrirte. Der Giftwerth eines genau geprüften Filtrates war so gross, dass 0,0001 c.c. die tödtliche Minimaldosis für weisse Mäuse enthielt. Nach unserer heutigen Berechnung war danach 1 c.c. = ca. 150000 + Ms., wodurch zum Ausdruck gebracht wird, dass 1 c.c. Giftlösung 150000 gr. Lebend-Mäusegewicht noch mit Sicherheit tödtet(3). KITASATO hat die Widerstandsfähigkeit des Tetanusgift sowohl gegenüber der Erhitzung und der Einwirkung von Sonnenlicht als auch gegenüber verschiedenen Chemikalien geprüft. Es ist durch diese Untersuchungen bewiesen worden, dass das in der Culturflüssigkeit gelöste Tetanusgift bei 65°C in wenigen Minuten für Mäuse unschädlich wird. Langes Stehen des Giftes bei Zimmertemperatur vermindert die Giftwirkung. Zerstreutes Tageslicht befördert nach KITASATO die Gift-

(1) KITASATO: *Ueber den Tetanusbacillus.* Zeitschrift für Hygiene. VII. Bd., 1889.

(2) KITASATO: *Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift.* Zeitschrift für Hygiene. Bd. X, 1890.

(3) 1 gr. Maus = 1 Ms. Letale Minimaldosis für 1 Ms = 1 + Ms.

abschwächung bei tagelanger Einwirkung. Direktes Sonnenlicht bewirkt eine sehr schnell eintretende Giftabschwächung. KITASATO hat weiter bewiesen, dass verschiedene Chemikalien, besonders Säuren und Alkalien, ziemlich energisch das Gift abschwächen. Durch diese umfangreiche erste Orientirungsarbeit zu einer Zeit, wo die Kenntniss der Bacteriengifte noch sehr mangelhaft war, hat sich KITASATO grosse Verdienste um die Wissenschaft erworben.

Was die Antitoxintherapie betrifft, so hatten BEHRING und KITASATO schon in der ersten Arbeit angegeben, dass die Heilung von weissen Mäusen nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen möglich sei. Im Jahre 1892 benutzte KITASATO (1) als Infectionsstoff sporentragende Holzsplitter, um für Heilversuche Mäuse und Meerschweinchen unter möglichst gleiche Bedingungen zu bringen wie die tetanusinficirten Menschen. Er hatte bei vielen Versuchen an Mäusen und Meerschweinen mit intraperitonealer Seruminjektion positive Heilresultate erhalten. Ebenso benutzte BECK (2) Sporensplitter, aber nur bei Meerschweinchen und bei subcutaner Seruminjektion. BECK bekam dabei negative Resultate. Auch ROUX und VAILLARD (3) haben bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen negative Resultate erhalten, wenn das Antitoxin bei schon ausgebrochenem Tetanus auf seine Heilwirkung geprüft wurde, und diese Autoren haben daher behauptet, dass keine Versuchsthiere nach ausgebrochenem Tetanus vom Tode gerettet werden können.

Im Jahre 1892 bekamen BEHRING und KNORR (4) bei tetanusvergifteten Mäusen positive Resultate. BEHRING und KNORR bestimmten zuerst die sicher tödtlich wirkende Minimaldosis einer carbolsäurehaltigen Gitflösung und controlirten dann während der ganzen Versuchsdauer immer von Neuem den Giftwerth. Nach anfänglicher Abschwächung hielt sich der Giftwerth lange Zeit nahezu constant' auf 200000 + Ms pro 1 c.c. Giftlösung. Das für die therapeutischen Experimente gebrauchtes Serum stammte von einem in der thierärztlichen Hochschule zu Berlin immunisirten Pferde. BEHRING und KNORR bekamen mit diesem Serum bei weissen Mäusen, die vorher mit der sicher tödtlichen Minimaldosis des

(1) KITASATO : *Heilversuche an tetanuskranken Thieren.* Zeitschrift für Hygiene, XII. Bd., 1892.

(2) BECK : *Experimentelle Untersuchungen über den Tetanus.* Zeitschrift für Hygiene, XIX. Bd., 1895.

(3) ROUX et VAILLARD : *Contribution à l'étude du tétanos.* Pasteur Annales. Bd. VII, 1893.

(4) BEHRING und KNORR : *Ueber den Immunisirungs- und Heilungswerth des Tetanusserums bei weissen Mäusen.* Zeitschrift für Hygiene. XIII. Bd. 1893.

Giftes vergiftet und danach tetanisch geworden waren, guten Heileffect und konnten denselben in der physiologischen Gesellschaft einwandsfrei demonstriren. Das Heilserum, das damals gebraucht wurde, nannten sie « Normalheilserum » und sie benutzten dieses zur Heilung des Mäusetetanus genügende Serum in allen späteren Versuchen zur vergleichenden Werthbestimmung für neugewonnene Tetanusheilsera. Die vergleichende Werthbestimmung neuer Serumarten wurde aber nicht an tetanischen, sondern an gesunden Mäusen ausgeführt, und zwar so, dass zunächst von dem Original-Normalserum diejenige kleinste Serummenge ausfindig gemacht wurde, welche die tödtliche Minimaldosis von einem bestimmten Gift gerade noch unschädlich machen konnte, und dass dann hinterher das neu zu prüfende Serum daraufhin geprüft wurde, ob derselbe Immunisirungseffect mit einer kleineren oder mit einer grösseren Serumdosis zu erreichen war. Leistete beispielsweise von dem neuen Serum in Bezug auf den Immunisirungseffect 0,01 c.c. genau ebensoviel wie 0,01 c.c. von dem *Original-Normalserum,* so galt es als 1-fach normal. Waren für den gleichen Zweck 0,02 c.c. von dem neuen Serum erforderlich, so war es 1/2-fach normal; wenn aber schon 0,005 c.c. von dem neuen Serum ebensoviel leistete wie 0,01 c.c. Original-Normalserum, so war das erstere 2-fach normal.

Ueber das Tetanusgift und über das Tetanusantitoxin in exacten Heilversuchen an tetanusvergifteten Thieren.

DIE BESTIMMUNG DES DIREKTEN TETANUSGIFTWERTHES.

Heilversuche an tetanusvergifteten Thieren, wenn sie gelingen und beweiskräftig sein sollen, setzen den Besitz eines in seinem Werthe genau bekannten Giftes voraus.

Wie KITASATO schon gezeigt hat, ist das Tetanusgift in der Culturflüssigkeit gegen chemische und physikalische Agentien sehr empfindlich. Deswegen ist es ihm nicht gelungen, das Tetanusgift ohne Werthverminderung lange Zeit aufzubewahren. Die gewissermassen spontan eintretende Werthverminderung der Giftlösung ist erfahrungsgemäss der Ausführung beweiskräftiger Heilversuche sehr hinderlich. Seitdem BUCHNER(1) durch Fällung mit Ammoniumsulfat aus Tetanusbouilloncultur und durch nachfolgendes Eintrocknen ein festes Gift in gut conservirbarem Zustande erhalten hat, ist die Versuchsanordnung sehr

(1) BUCHNER : *Ueber Bacteriengift und Gegengift.* M. m. W., 1893, Nr 24 und 25.



erleichtert worden. Die Möglichkeit einer Ammoniumsulfatfällung des Tetanusgiftes aus Tetanusbouilloncultur war schon von BRIEGER und C. FRÄNKEL (1) und später von BRIEGER und COHN (2) gezeigt worden. BUCHNER's Verdienste aber ist es, darauf hingewiesen zu haben, dass die getrocknete Ammoniumsulfatfällung den Giftwerth sehr hartnäckig festhält im Gegensatz zu den früher aufbewahrten Lösungen des Tetanusgiftes.

Den Werth eines Tetanusgiftes kann man nicht, wie bei anderen Giften z. B. beim Morphium oder Atropin oder Strychnin, durch Gewicht und Volum ausdrücken, sondern wir müssen als quantitative Gifteinheit einen physiologischen Massstab anwenden. Wir müssen ferner zwei Arten des Gifwerthes unterscheiden, den direkten Giftwerth und den indirekten Giftwerth. Der direkte Giftwerth wird an der Gewichtsmenge des Thierkörpers gemessen, welche durch 1 gr. Gift gerade noch sicher getödtet wird. Der indirekte Giftwerth dagegen ist der antitoxinneutralisirende Werth, welcher gemessen wird an der Quantität von dem Normalserum, welche durch 1 gr. Gift gerade noch vollkommen neutralisirt wird. Ich habe in meinen Heilversuchen immer dasselbe Tetanusgift Nr VII gebraucht. Dasselbe ist auf folgende Weise hergestellt worden. Eine Ammoniumsulfatfällung aus Tetanusbouilloncultur, welche in der Menge von ca. 1 Kilogr. im Jahre 1897 getrocknet und dann bis zum Jahre 1900 aufbewahrt, wurde am 11. I. 1900 in Malachitgrünwasser gelöst (Tetanusgift Nr VII a), wobei ein Bodensatz entstand, der von der klaren Giftlösung durch Centrifugiren mit nachfolgendem Decantiren entfernt und für sich verarbeitet worden ist (Tetanusgift Nr VII b). Die klare Giftlösung, im Vacuumexsiccator bei Zimmertemperatur getrocknet, gab dann dass Tet. G. Nr VII. Der direkte Werth dieses Giftes wurde zuerst bestimmt und zwar auf folgende Weise.

Versuchsreihe I.

(Direkte Werthbestimmung von Tetanusgift Nr VII.)

Nr 786 Ms 14	6. I. 1900 4 Uhr Nachm.	7. I. —
	0,5 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VII. 20 \% L.}}{357000}$	8. I. =
		9. I. ≡
	subc. r. h.	
	(1 c.c auf 10 Mill. + Ms geprüft)	10. I. †
	† nach 85 Stunden.	

(1) BRIEGER und FRÄNKEL : *Untersuchungen über Bacteriengift.* B. k. W., 1890, Nr 11 und 12.

(2) BRIEGER und COHN : *Untersuchungen über das Tetanusgift.* Z. f. H., XV. Bd., 1893.

BEMERKUNG : 𝔐𝔤14	bedeutet	eine Maus von 14 gr. Körpergewicht.
o	»	keine Krankheitssymptome.
———	»	leichter Tetanus.
═══	»	mittelschwerer Tetanus.
≡≡≡	»	schwerer Tetanus.
†	»	den Tod.
subc. r. h.	»	subcutane Injektion am rechten hinteren Schenkel.

Wie man aus diesem Protokoll erkennen kann, starb Maus Nr 768 nach 85 Stunden unter schweren Tetanuserscheinungen, also sie bekam fast genau die letale Minimaldosis, weil wir gewohnt sind, eine solche Giftmenge, die innerhalb 80—100 Stunden nach der Vergiftung gerade noch sicher das Versuchsthier tödtet, als letale Minimaldosis zu betrachten. Durch diesen Versuch ist es bewiesen, dass 1 gr. dieses Giftes den direkten Werth von 50 Mill + Ms hat. Denn, wenn 1 gr. von der 20 % igen Lösung = 10 Mill. + Ms ist, so ist 1 gr. = 50 Mill. + Ms.

Versuchsreihe II.

Direkte Werthbestimmung von Tetanusgift Nr VIIa.

Das Gift Nr VII a wurde in vielen Flaschen abgefüllt. Eine Flaschenserie blieb zur Controle in Marburg; eine zweite Flaschenserie wurde nach Höchst geschickt; eine dritte Flaschenserie ist nach Paris zur Ausstellung transportirt worden. Von den nach Höchst geschickten Flaschen wurden einige zum Zweck der Erkennung des Einflusses, welchen der Eisenbahntransport auf den Giftwerth ausübt, nach Marburg zurückgeschickt (Tet. G. Nr VII a Höchst-Marburg) und zusammen mit dem hier verbliebenen Gift (Tet. G. Nr VII a Marburg) einer vergleichenden Prüfung unterzogen.

Nr 840 𝔐𝔤11	18. I. 1900 4 Uhr Nachm. 0,36 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VIIa (Marburg)}}{100000}$ subc. r. h. (1 c.c. auf 3 Mill. + Ms geprüft) † nach 80 Stunden.	19. I. ——— 20. I. ═══ 21. I. ≡≡≡ †
Nr 839 𝔐𝔤13	18. I. 4 Uhr Nachm. 0,425 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VIIa (Höchst-Marburg)}}{100000}$ subc. r. h. (1 c.c. auf 3 Mill. + Ms geprüft) † nach 85 Stunden.	19. I. ——— 20. I. ═══ 21. I. ≡≡≡ 22. I. †
Nr 902 𝔐𝔤14	29. I. 1900. 6 Uhr Nachm. 0,35 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VIIa (Marburg)}}{100000}$ subc. r. h. (1 c.c. auf 4 Mill. + Ms geprüft) † nach 5 Tagen.	30. I. o 30. I. ——— 1. II. ═══ 2. II. ≡≡≡ 3. II. ≡≡≡ †

Nr 906 Ms 12	29. I. 1900 6 Uhr Nachm. 0.3 c.c. $\frac{\text{Tet.G. Nr VIIa (Höchst-Marburg)}}{100000}$ subc. r. h. (1 c.c. auf 4 Mill. + Ms geprüft) † nach 5 1/2 Tagen	30. I. o 31. I. —— 1. II. —— 2. II. —— 3. II. —— 4. II. †
Nr 808 Ms 12	12. I. 1900 5 Uhr Nachm. 0.4 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VIIa (Marburg)}}{500000}$ subc. r. h. (1 c.c. auf 15 Mill. + Ms geprüft)	13. bis 15. I. o 16. bis 17. I. —— 18. I. o 19. I. ausser Versuch.

Wie man aus den Protokollen Nr 840, 839, 902, 906 ersehen kann, hat das Tetanusgift Nr VII a (Höchst-Marburg) durch den Transport keine nennenswerthe Werthverminderung erlitten. Bei anderen Giftlösungen z. B. Tetanusgift Nr V a haben wir dagegen erfahren, dass der direkte Werth durch den Transport stark abgenommen hat.

Wenn die Flaschen ganz voll mit der Giftlösung, also ohne Luftblasen, gefüllt sind, so findet man in der Regel nur eine geringe Werthverminderung durch den Transport. Aber auch bei gleicher Art der Flaschenfüllung zeigt sich zuweilen bei verschiedenen Giften ein abweichendes Verhalten.

Durch diese Prüfungen ist bewiesen, dass das Tetanusgift Nr VII a (Marburg) und das Tetanusgift Nr VII a (Höchst-Marburg) in 1 c.c. den direkten Werth von 3 Millionen + Ms im Januar 1900 gehabt haben.

Zu den obigen Protokollen ist noch zu bemerken, dass Maus Nr 808 mit 1/5 + Ms pro 1 gr. eine krankmachende Minimaldosis erhalten hat. Hieraus ist der D Werth des Tetanus Nr VII a zu berechnen auf folgende Weise:

1 + Ms pro 1 gr. Ms = L † (1)
1/5 + Ms pro 1 gr. Ms = L —
D für Tet. G. Nr VIIa = 5

Denselben D Werth hat auch das Trockengift Nr VII.

DIE BESTIMMUNG DES INDIREKTEN (ANTITOXINNEUTRALISIRENDEN) TETANUSGIFTWERTHES.

Der antitoxinneutralisirende Werth des Tetanusgiftes wird an einem trocknen Antitoxinpräparat (Nr 60) gemessen, welches in Marburg stets

(1) BEHRING drückt neuerdings den Werth eines Tetanusgiftes in tödtlichen Minimaldosen durch das Zeichen + Ms und den Werth in kranchmachenden Dosen durch das Zeichen + Ms aus. Danach wäre 1 c.c. Tet G. VIIa = 3 Millionen + Ms und 15 Millionen + Ms.



als sogenanntes Testantitoxin benutzt wird. Dasselbe ist 100-fach normal, enthält also in 1 gr. 100 A. E.

Wenn die Bestimmung des antitoxinneutralisirenden (indirekten) Giftwerthes einwandsfrei sein soll, so muss immer das Gift mit $^1/_{1000}$ A. E. in 0,4 c.c. Flüssigkeit dem Versuchsthier unter die Haut gespritzt werden. Zu dem Zweck nehmen wir 38 c.c. destillirtes Wasser in einem ERLENMEIER'schen Kolben, setzen 1 c.c. der prüfenden Giftlösung und 1 c.c. $^1/_{10}$ Normalantitoxinlösung hinzu, lassen die Misschung 30 Minuten lang stehen und spritzen dann 0,4 c.c. hiervon einer Maus unter die Haut ein.

$^1/_{1000}$ A. E. ist gleich 40000 — Ms und diejenige Giftdosis, welche mit $^1/_{1000}$ A. E. Tetanus erzeugt, enthält mehr als 40000 + ms, während eine Giftdosis, welche mit $^1/_{1000}$ A. E. gemischt das Versuchsthier nicht krank macht, höchstens 40000 + ms enthalten kann.

Versuchsreihe III.

Indirekte Werthbestimmung von Tetanusgift Nr VII und Tet. G. Nr VIIa.

Nr 827 Ms 17	15. I. 1900 6 Uhr Nachm.	
	in 0,4 c.c. { 0,01 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VII}}{15}$	16. I. o
		17. I. ——
	0,01 c.c. $^1/_{10}$ Tet. A. E. Nr 60	18. I. ——
	subc. r. h.	20. I. ——
	(1 gr. auf 60 Mill. + ms)	19. I. —— a. v.
Nr 796 Ms 12	9. I. 1900 5 Uhr Nachm.	
	in 0,4 c.c. { 0,008 c.c. Tet. G. Nr VII 10 % L 9. I.	10. I. o
		11. I. ––
	0,01 c.c. $^1/_{10}$ Tet. A. E. Nr 60	12. I. ––
	subc. r. h.	13. I. ·
	(1 c.c. auf 5 Mill. + ms geprüft)	14. I. ==
		15. I. ==
	† nach 6 $^1/_2$ Tagen.	16. I. †
Nr 809 Ms 11	12. I. 1900 5 Uhr Nachm.	
	{ 0,01 c.c. in 0,4 c.c. $\frac{\text{Tet. G. Nr VIIa (Marburg)}}{125}$	13. I. – –
	0,01 c.c. $^1/_{10}$ Tet. A. E. Nr 60	14. I. ——
	subc. r. h.	15. I. ==
	(1 c.c. auf 5 Mill. + ms geprüft)	16. I. bis
		17. I. ==
		18. I. ==
		19. I. ==
		a. v.

Bei Maus Nr 827 wurde bei der Prüfung auf 60 Millionen + ms das Gift Nr VII fast volkommen durch $^1/_{1000}$ A. E. neutralisirt, so dass die Maus nur sehr geringe Tetanuserscheinungen gezeigt hat. Hierdurch ist

bewiesen, dass das 1 gr. Tetanusgift Nr VII den direkten Werth von nur wenig mehr als 60 Mill. + ms hat.

Bei Maus Nr 807 wurde bei der Prüfung auf 5 Millionen + ms das Gift Nr VII a (Marburg) durch $^{1}/_{1000}$ A. E. weniger vollständig neutralisirt.

Maus Nr 809 starb zwar nicht, erkrankte aber noch stark. Das Tetanusgift Nr VII a (Marburg) hat danach in 1 c.c. den indirekten Werth von 6 Mill. + ms, welche Schätzung durch weitere Versuche bestätigt worden ist. Das Tet. G. VII a (Höchst-Marburg) hat denselben indirekten Giftwerth.

DIE WERTHBESTIMMUNG DES ANTITOXINS.

Nachdem das Tetanusgift Nr VII in seinem indirekten Giftwerth genau bestimmt und nachdem experimentell bewiesen worden war, dass es diesen Giftwerth bei monatelanger Aufbewahrung behält, konnte dasselbe seinerseits zur Werthbestimmung von Antitoxinlösungen mit unbekanntem Werth dienen. Wir wissen, dass 40000 + ms vom Tetanusgift Nr VII gemischt mit 40000 — Ms vom Antitoxin in 0,4 c.c. Flüssigkeit LO giebt. Man braucht also bloss diejenige Serumdosis ausfindig zu machen, welche mit 40000 + ms Gift diesen Grenzwerth erreicht, um zu erfahren, dass in der geprüften Serumdosis 40000 — Ms = $^{1}/_{1000}$ A. E. enthalten sind.

Als Beispiel einer Serumprüfung auf Antitoxingehalt mag der folgende Versuch dienen.

Versuchsreihe IV.

Nr 1216 Ms 17	16. VI. 1900 10 Uhr Vorm. in 0,4 c.c. { 0,01 c.c. $\frac{\text{Serum von Pferd Nr 4}}{120}$ 0,00067 gr. Tet. G. Nr VII. subc. r. h. (1 c.c. auf 12 fach normal geprüft)	16. bis 19. IV. 0 20. bis 25. IV. — a. v.

Durch diesen Versuch ist bewiesen, dass das von einem am 16. IV. 1900 beim Pferd Nr 4 gemachten Aderlass herstammende Serum in 1 c.c. nahezu 12 A. E. enthält.

Während von Tet. G. Nr VII die zur Antitoxinwerthbestimmung zu wählende Prüfungdosis 0,00067 gr. (genauer 0,000666.... gr.) beträgt, müsste man von Tet. G. Nr VII a (Marburg), entsprechend den oben gemachten Angaben $\frac{40000}{6000000} = 0{,}006666....$ c.c. als Prüfungdosis wählen. Wir gelangen zu einer einfacheren Berechnung für Prüfungszwecke, wenn wir zu 1 Volum Tet. G. Nr VII a (Marburg) 1/2 Volum

Wasser hinzufügen, wonach in 1 c.c. dieser Verdünnung 4 Mill. + ms enthalten sind. Die Prüfungsdosis der Verdünnung ist dann 0,01 c.c.

Auswahl der Versuchsthiere.

Für die Erlangung beweiskräftiger Heilresultate ist es nicht gleichgiltig, welche Thierart zum Versuche dient. Je mehr giftempfindlich ein Versuchsthier ist, um so geeigneter ist es zum Versuche. Die Empfindlichkeit verschiedener Versuchsthiere gegenüber dem Tetanusgift kann nach BEHRING in folgender Weise zum Ausdruck geb acht werden.

1 + Ms = 12 + Pf (Pferde)
= 6 + M (Meerschweinchen)
= $^1/_2$ + Z (Ziege)
= $^1/_{150}$ + K (Kaninchen)
= $^1/_{1000}$ + G (Gans)
= $^1/_{4000}$ + T (Taube)
= $^1/_{30000}$ + H (Huhn)

Diese Zahlen zur Kennzeichnung der Giftempfindlichkeitsverhältnisse bei verschiedenen Thierarten bedeuten, dass ein Pferd (Pf) auf ein Gramm Körpergewicht 12 mal weniger Gift nöthig hat, um dadurch bei subcutaner Giftinjection getödtet zu werden als wie eine weisse Maus, mit anderen Worten, ein Pferd ist 12 mal stärker empfindlich gegenüber dem Tetanusgift als eine Maus. Meerschweinchen sind 6 mal stärker giftempfindlich. Ziegen dagegen sind 5 mal weniger giftempfindlich u. s. w. Dieses Giftigkeitsverhältniss ist für das von BEHRING beschriebene Tet. G. Nr 3 zuerst festgestellt worden. Es gilt aber auch, wie experimentell erkannt wurde, für das Tet. G. Nr VII und VII a.

Meerschweinchen sind also unter kleinen Laboratoriumsthieren am meisten empfindlich für das Tet. G. Nr VII und VIIa und sie sind bestens für unsere Heilversuche geeignet. Demnächst bekommt man die besten Heilresultate im Mäuseversuch. Kaninchen sind dagegen für unser Gift weniger empfindlich und sie eignen sich auch weniger zur Demonstration der Heilwirkungen des Antitoxins.

Diese auffallende Thatsache, dass mit der Giftempfindlichkeit eines tetanusvergifteten Thieres bei gleicher Versuchsanordnung die Heilbarkeit durch das Antitoxin wächst, hat hauptsächlich darin ihre Ursache, dass die Neutralisirung der für ein Individuum tödtlichen Minimaldosis im Thierkörper um so leichter gelingt, je weniger Gift zu neutralisiren ist. Um nun die tödtliche Minimaldosis einem Kaninchen zu geben, muss man pro 1 gr. Körpergewicht viel mehr Marburger Tetanusgift nehmen als für ein Meerschweinchen und für eine Maus, und deswegen gelingt

beim Kaninchen die Heilung schwerer. Dass diese Erklärung richtig ist, beweisen die später zu erwähnenden Heilversuche nach Vergiftung von Kaninchen mit dem Tetanusgift TIZZONI. Dieses Gift ist für Mäuse nicht stärker wirksam als für Kaninchen (1 + Ms = 1 + K); und Kaninchen, welche vom Tetanusgift TIZZONI die tödtliche Minimaldosis bekommen haben, können ebenso leicht durch Antitoxin geheilt werden, wie Mäuse.

Sterilität der Instrumente und der Verdünnungsmittel für Gift und Antitoxin.

Alle Instrumente, nämlich Spritze, Pipette, Messcylinder, sowie die zur Verdünnung von Antitoxin und Gift dienenden Flüssigkeiten müssen steril sein, wenn secundäre Infection bei den Versuchsthieren mit Sicherheit ausgeschlossen werden soll. Hierbei ist besonders darauf zu achten, dass das Tetanusgift nicht verunreinigt ist und anderseits, dass den Instrumenten und Gefässen nicht von vornherein Tetanusgift anhaftet. Wie oben gezeigt worden ist, besitzt das Tetanusgift eine enorme Giftigkeit für Versuchsthiere. Wenn ein geringer Bruchtheil des Tetanusgiftes zufällig den Instrumenten anhaftet oder in das Verdünnungsmittel zufällig gelangt ist, so ist das Resultat natürlich durch Fehlerquellen bedroht. Es ist vor allem nöthig, alle Instrumente jedesmal vor dem Gebrauch im Trockenschrank zu sterilisiren und damit zugleich etwaiges daran befindliches Tetanusgift zu vernichten.

Die Menge des Injectionsmaterials.

Die einzuspritzende Flüssigkeitsmenge darf nicht zu gross oder zu klein sein. Wenn diese Menge zu klein z. B. kleiner als 0,2 c.c. ist, so leidet darunter die genaue Dosirung. Ist dagegen die Flüssigkeitsmenge zu gross, so kann dadurch die Empfindlichkeit der Versuchsthiere verändert werden. Für Mäuse ist die Dosis von 0,4 — 0,6 c.c. am meisten zu empfehlen. Bei Meerschweinchen kann man bis zu 10 c.c. einspritzen (ca. 1 c.c. pro 50 gr. Körpergewicht). Man muss daher immer vor der Verdünnung der Injectionsmasse genau berechnen, in welcher Menge das nöthige Material enthalten sein soll.

Die Heilversuche bei Thieren.

In Heilversuchen spritzt man erst den Versuchsthieren eine vorher abgemessene Giftdosis unter die Haut, wartet bis die ersten tetanischen Erscheinungen zur Tage treten, und behandelt dann sofort, oder nach längerem Bestehen des Tetanus, die Thiere mit Antitoxin. Ganz einwandsfrei werden die Heilversuche erst, wenn man sie an einer

grösseren Zahl von Versuchsthieren gleichzeitig anstellt, und wenn man mehrere von denselben zur Controle (als Controlthiere) unbehandelt lässt, um zu zeigen, wie bei den Thieren der Tetanus verläuft, wenn sie nicht behandelt werden. Als Stelle für die subcutane Gifteinspritzung wählte ich den oberen Theil eines Hinterschenkels, weil dabei der Tetanus am deutlichsten in Erscheinung tritt.

Ich habe unter der Leitung des Herrn Geheimrath BEHRING und mit Unterstützung von Dr KITASCHIMA viele Heilversuche gemacht und bekam dabei sehr beweiskräftige Heilresultate. Beispielsweise will ich hier folgende Versuche mittheilen.

Versuchsreihe V.

1. Controlthier.

Nr 1017 Ms 12	21. II. 1900 9 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII.	22. II. 9 Uhr Vorm. —
	1 + Ms pro 1 gr. K. g.	23. II. —
	subc. r. h.	24. II. = -
	† nach 4 1/2 Tagen.	25. II. ≡
		26. II. †

2. Controlthier.

Nr 1013 Ms 14	21. II. 1900 9 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII.	22. II. 9 Uhr Vorm. —
	1 + Ms pro 1 gr. K. g.	23. II. — -
	subc. r. h.	24. II. ≡
	† nach 4 Tagen.	25. II. †

Nr 1014 Ms 15	21. II. 1900 9 Uhr Nachm.	22. II. 8 Uhr Vorm.
	Tet. G. Nr VII.	23. II. - —
	1 + Ms pro 1 gr. K. g.	24. II. =
	subc. r. h.	25. bis 26. II. ≡
	nach 12 Stunden	
	0,038 gr. Tet. A. Nr 60	
	subc. l. h.	27. bis 28. II. - -
		15. III. geheilt.

Nr 1011 Ms 16	21. II. 1900 9 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII.	22. II. 9 Uhr Nachm. —
	1 + Ms pro 1 gr. K. g.	23. II. —
	subc. r. h.	24. II. = -
	nach 12 Stunden	
	0,04 gr. Tet. A. Nr 60	25. bis 28. II. =
	subc. l. h.	10. III. geheilt.

Durch diesen Versuch ist bewiesen, dass mit der letalen Minimaldosis vergiftete Mäuse nach dem Ausbruch der Tetanuserscheinungen durch 0,038 gr. bezw. 0,04 gr. von Tetanusantitoxin Nr 60 vom Tode gerettet worden sind, während die nicht behandelten Controlmäuse nach 4 bezw. 4 1/2 Tagen gestorben sind.

Versuchsreihe VI.

Controlthier.

Nr 738 𝔐 350	2. IV. 1900 4 1/2 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII.	3. IV. nach 20 Stunden. —
	1/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	4. IV. =
	subc. r. h.	5. IV. ≡
		6. IV. ≡
	(† nach 4 1/2 Tagen)	7. IV. †

Nr 754 𝔐 300	2. IV. 1900 4 1/2 Uhr Nachm.	3. IV. nach 20 Stunden. —
	Tet. G. Nr VII.	6. IV. —
	1/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	5. IV. =
	subc. r. h.	6. bis 7. IV. ≡
	nach 20 Stunden	8. bis 10. IV. ≡
	0,02 gr. Tet. A. Nr 60	11 bis. 12. IV. =
	subc. r. h.	28. IV. geheilt.

Nr 755 𝔐 300	2. IV. 1900 4 1/2 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII.	3. IV. nach 20 Stunden. —
	1/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	4. IV. =
	subc. r. h.	5. IV. =
	nach 20 Stunden	6. IV. ≡
	0,02 gr. Tet. A. Nr 60	7. bis 10. IV. =
	in das Hodenparenchym.	11. bis 12. IV. ≡
		25. IV. geheilt.

Durch diese Prüfung ist bewiesen, dass die mit 1 1/4 + M pro 1 gr. Körpergewicht vergifteten Meerschweinchen nach dem Ausbruch der Tetanuserscheinungen durch 0,02 gr. von Tetanusantitoxin Nr 60 vom Tode gerettet sind, während das nicht behandelte Controlthier zu Grunde gegangen ist.

Im Versuch Nr 755 wurde das Antitoxin in das Hodenparenchym des vergifteten Meerschweinchen eingespritzt, um zu erkennen, ob diese Applicationsweise, ähnlich wie die intracerebrale, zu einem besseren Heileffect führt, als die subcutane Injection. Der Krankheitsverlauf war jedoch derselbe, wie im Versuch Nr 754.

Bedingungen, von welchen das Gelingen und Misslingen der Tetanusheilversuche abhängig ist.

DOSIRUNG DES GIFTES.

Es giebt eine ganze bestimmte Grenze der Giftdosis, von welcher das Gelingen der Heilversuche in Stadium des manifesten Tetanus abhängig ist. Nach meinen Versuchen ist die Grenze derselben die doppelte bis dreifache Minimaldosis des Giftes. Bei höherer Dosirung des Giftes geht

das Versuchsthier schlieslich zu Grunde, wenn auch durch Antitoxinbehandlung eine Lebensverlängerung erreicht werden kann.

ZEITRAUM ZWISCHEN VERGIFTUNG UND ANTITOXINBEHANDLUNG.

Hier giebt es auch eine Grenze für das Gelingen der Heilversuche. Man muss spätestens binnen 24 Stunden nach der Vergiftung das Versuchsthier mit Antitoxin behandeln, wenn man sicher eine Heilung erzielen will. Bei späterem Beginn der Behandlung wird bei Mäusen und Meerschweinchen das Heilresultat auch dann unsicher, wenn zur Vergiftung eine Dosis gewählt wird, welche die tödtliche Minimaldosis nur wenig überschreitet. Bei grösseren Thieren, welche nach der einfach tödtlichen Minimaldosis ein mehrtägiges Incubationsstadium zeigen, liegen die Chancen für die Heilung günstiger.

BESONDERE ART DER GIFTAPPLICATION.

Nach intracerebraler Application des Tetanusgiftes konnten wir niemals gute Heileffecte des Antitoxins constatiren. Wahrscheinlich gelangt das Gift bei dieser Application zu schnell zu den giftempfindlichen Zellen und entgeht deswegen der neutralisirenden Wirkung des Antitoxins, wenn dasselbe erst nach Ausbruch des Tetanus gegeben wird. Am meisten eignet sich für die Heilversuche die subcutane Giftapplication.

VERHALTEN DER GIFTMODIFICATIONEN IN DEN HEILVERSUCHEN.

Solche modificirte Tetanusgifte, deren indirecter Giftwerth viel grösser ist als der directe Giftwerth, geben beim Heilversuche weniger gute Heilresultate, als wie die Tetanusgleichgifte, und zwar 1. deswegen, weil unter sonst gleichen Bedingungen der Antitoxinbedarf nicht von dem directen sondern vom indirecten Giftwerthe abhängig ist; z. B. ein $^1/_{100}$ Gift, von welchem $1 + Ms = 100 + ms$ ist, braucht zur Neutralisirung im Mischungsversuch 100-mal mehr Antitoxin als wie ein Tetanusgleichgift, von welchem $1 + Ms = 1 + ms$ ist.

Wie das Experiment zeigt, ist auch im Immunisirungsversuch und im Heilversuch bei einem solchen modificirten Tetanusgift der Antitoxinbedarf zur Neutralisirung erhöht.

2. Wegen der verlängerten Incubationsdauer, falls eine solche dem modificirten Gift zukommt. Manche modificirte Gifte haben ein Incubationsstadium bis zu 40 und mehr Stunden, ehe bei der tödtlichen Minimaldosis die ersten Tetanussymptome auftreten. Wenn aber die Behandlung von Mäusen und Meerschweinchen erst 40 Stunden nach der Vergiftung

beginnt, so sind die Aussichten für eine heilende Antitoxinwirkung viel schlechter, als bei einem Gift, bei welchem die Behandlung im Stadium des manifesten Tetanus schon 12 bis 16 Stunden nach der Vergiftung beginnen kann.

Man kann hieraus entnehmen, dass gute Heilresultate dann am ehesten erwartet werden können, wenn man die Heilversuche mit einem Gifte anstellt, welches ein kurzes Incubationsstadium hat und annähernd ein Gleichgift ist.

Tetanusgift Nr VII hatte in 1 gr. im Januar 1900 50 Mill. + $\underset{\dagger}{\mathrm{Ms}}$, 60 Mill. + ms und 300 Mill. + $\underline{\mathrm{Ms}}$. Es war also annährend ein Gleichgift. Das Incubationsstadium für die tödtliche Minimaldosis betrug 12 — 16 Stunden. Ende Mai habe ich constatirt, dass 1 gr. von Tetanusgift Nr VII 30 Mill. + $\underset{\dagger}{\mathrm{Ms}}$, 60 Mill. + ms und 300 Mill. + $\underline{\mathrm{Ms}}$ enthielt. Die Incubationsdauer für die tödtliche Minimaldosis war unverändert geblieben. Obwohl das Tetanusgift Nr VII Ende Mai nicht mehr ein Gleichgift sondern 1/2 Gift war, eignete es sich doch noch sehr gut für meine Heilversuche, wie die Protocolle zeigen werden.

Tetanusgift Nr VIIa hatte in 1 c.c. im Januar 1900 die Werthe von 3 Mill. + $\underset{\dagger}{\mathrm{Ms}}$, 6 Mill. + ms und 15 Mill. + $\underline{\mathrm{Ms}}$. Im Juni 1900 enthielt 1 c.c. 2 Mill. + $\underset{\dagger}{\mathrm{Ms}}$, 5 Mill. + ms und 14 Mill. + $\underline{\mathrm{Ms}}$. Also Tetanusgift Nr VIIa war im Januar 1/2 Gift, im Juni 2/5 Gift. Die Incubationsdauer war unverändert geblieben und betrug im Januar wie im Juni ca. 16 Stunden.

BESONDERES VERHALTEN DES TETANUSGIFTES TIZZONI(1).

Je geringer die bei einem Heilversuche zur Vergiftung gebrauchte Giftmenge ist, desto leichter kann das Versuchsthier mit Antitoxin geheilt werden. Das Tet. G. TIZZONI hat ebenso hohen directen Werth für Kaninchen, wie für Mäuse. Also müssen diejenigen Kaninchen, die mit dem Tetanusgift TIZZONI vergiftet und dann mit Antitoxin behandelt worden sind, ebenso leicht geheilt werden, wie Mäuse, weil die Giftmenge, die durch Antitoxin neutralisirt werden soll, in beiden Fällen im gleichen Verhältnisse steht. Diese Schlussfolgerung ist durch die Resultate meiner Heilversuche an Kaninchen, welche mit TIZZONI'schen Gift vergiftet worden sind, durchaus bestätigt worden, wie die folgenden Protocolle zeigen.

(1) BEHRING : Allgemeine Therapie der Infectionskrankh. (II. Theil. S. 1088).



Versuchsreihe VII.

Controlthier.

Nr 128 ℜ1110	11. I. 1900 11 Uhr Vorm.	
	Tet. G. TIZZONI	12. I. 4 Uhr Nachm.—
	1 + K pro 1 gr. K. g.	13. I. =
	subc. r. h.	14. I. ≡
		15. I. ≡
	† nach 4 1/2 Tagen.	16. I. † gefunden.

Nr 130 ℜ1310	11. I. 1900 11 Uhr Vorm.	
	Tet. G. TIZZONI	12. I. 4 Uhr Nachm.—
	1 + K pro 1 gr. K. g.	13. I. =
	subc. r. h.	14. bis 15. I. =
	nach 30 Stunden	
	0,5 gr. Tet. A. Nr 60	16. bis 22. I. ≡
	subc. l. v.	23. bis 25. I. =
		10. II. geheilt.

Nr 131 ℜ1310	11. I. 1900 11 Uhr Vorm.	
	Tet. G. TIZZONI.	12. I. 4 Uhr Nachm.—
	1 + K pro 1 gr. K. g.	13. I. —
	subc. r. h.	14. I. ≡
	nach 30 Stunden	15. bis 16. I. ≡
	0,5 gr. Tet. A. TIZZONI	11. bis 22. I. ≡
	subc. l. v.	23. bis 25. I. ≡
		15. II. geheilt.

Nr 127 ℜ1180	11. I. 1900 11 Uhr Vorm.	
	Tet. G. TIZZONI	12. I. 4 Uhr Nachm. —
	1 + K pro 1 gr. K. g.	13. I. —
	subc. r. h.	14. bis 15. I. =
	nach 30 Stunden	16. bis 17. I. ≡
	0,5 gr. Tet. A. Nr 60	18. bis 28. I. ≡
	subc. l. v.	21. bis 23. I. ≡
	am 4. Tage	
	0,5 gr. Tet. A. Nr 60	24. bis 25. I. =
	subc. r. v.	5. II. geheilt.

Nr 134 ℜ1250	11. I. 1900 11 Uhr Vorm.	
	Tet. G. TIZZONI	12. I. 4 Uhr Nachm.—
	1 + K pro 1 gr. K. g.	13. I. —
	subc. r. h.	14. I. =
	nach 30 Stunden	
	0,5 gr. Tet. A. TIZZONI	15. I. =
	subc. l. v.	16. I. ≡
	am 4. Tage	17. bis 19. I. ≡
	0,5 gr. Tet. A. TIZZONI	20. bis 24. I. ≡
	subc. l. v.	12. II. geheilt.

Aus den Protocollen ist es ersichtlich, dass bei dem mit tödtlicher Minimaldosis vom Tetanusgift TIZZONI vergifteten Kaninchen durch

Antitoxinbehandlung nach dem Ausbruch des Tetanus die Heilung in allen Fällen erreicht werden konnte. Gleichzeitig beweisen diese Protocolle, dass bei der Anwendung des Tetanusantitoxins Nr 60 (BEHRING), die Heilung schneller und besser erfolgte als bei der Anwendung des im Jahre 1899 von der MERCK'schen Fabrik aus Darmstadt bezogenen TIZZONI'schen Antitoxins in der gleichen Menge.

In den Versuchsreihe VIII wird gezeigt, das dies seine Ursache hat in dem geringen Antitoxingehalt des TIZZONI'schen Antitoxins. Dasselbe erwies sich im Mischungsversuch als höchstens 15 fach, während das Tetanusantitoxin Nr 60 ein 100 faches Antitoxin ist (Tet. A. N. ^{100}), also 6 $^2/_3$ mal stärker als das TIZZONI'sche Antitoxin.

Versuchsreihe VIII.

Nr 1360 Mg 16	9. VI. 1900 10 Uhr Vorm.	
	in 0,4 c.c. { 0,01 c.c. $\frac{1}{160}$ Tet. A. TIZZONI	10. VI. o
	{ 0,011 c.c. Tet. G. Nr Va	11. VI. —
	subc. r. h.	12. VI. —
	1 gr. auf 16 fach geprüft	13. VI. —
	† nach 4 $^1/_2$ Tagen.	14. VI. † gefunden.

Nr 1361 Mg 15	9. VI. 1900 10 Uhr Vorm.	
	in 0,4 c.c. { 0,01 c.c. $\frac{1}{1000}$ Tet. A. Nr 60	10. bis 13. VI. o
	{ 0,011 c.c. Tet. G. Nr Va	14. bis 16. VI. —
	subc. r. h.	17. VI. o
	1 gr. auf 100 fach N geprüft.	a. v.

Bei diesen Versuchen habe ich als Testgift das Tetanusgift Nr Va gebraucht, welches auch von dem staatlichen Prüfungs-Institut in Frankfurt als Testgift zur Antitoxinwerthbestimmung angenommen worden ist (1). Wenn man unter Zugrundelegung des Werthes von 15 A. E. pro 1 gr. Tetanusantitoxin TIZZONI die gleiche Zahl von diesem und vom

(1) Für Heilversuche eignet sich das Tet. G. Va ebenso gut wie VII und VII a. trotzdem sein indirecter Werth, im Verhältniss zum directen Giftwerth, sehr gross ist. Im Juli 1900 war 1 † Ms = ca. 16 † ms. Zur gleichen Zeit war auch die Prüfungsdosis etwas höher geworden. Sie betrug im Juli 0,0135 c.c. Dagegen betrug für 1 † Ms pro 1 gr. Mäusegewicht die Incubationsdauer weniger als 12 Stunden und der krankmachende Werth war fast ebenso hoch geblieben wie zu der Zeit, als noch von Tet. G. Va 1 † Ms = 1 † ms gewesen war. Im Juli 1900 war 1 c.c. Tet. G. Va = 250000 † Ms, aber noch = 15 Millionen † Ms. Infolgedessen D = 60.

BEHRING'schen Tetanusantitoxin Nr 60 für die Heilversuche anwendet, so sind die Heilresultate ganz gleich, wie die Versuchsreihe IX beweist.

Versuchsreihe IX.

Controlthier I.

Nr 1347 𝔐𝔤^{16}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 80 Stunden	10. VI. — 11. VI. = 12. VI. ≡ 13. VI. †

Controlthier II.

Nr 1438 𝔐𝔤^{13}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 80 Stunden	10. VI. — 11. VI. = 12. VI. ≡ 13. VI. †

Nr 1350 𝔐𝔤^{16}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 6 Stunden 0,4 A. E. Tet. A. Nr 60 subc. r. h.	10. bis 11. VI. o 12. bis 13. VI. — 14. bis 16. VI. — 17. VI. o a. v.
Nr 1349 𝔐𝔤^{13}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 6 Stunden 0,4 A. E. Tet. A. Nr 60 subc. r. h.	10. VI. o 11. bis 16. VI. — 17. VI. o a. v.
Nr 1352 𝔐𝔤^{17}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K, g. subc. r. h. nach 6 Stunden 0,4 A. E. Tet. A. TIZZONI subc. r. h.	10. bis 12. VI. o 13. bis 15. VI. — 16. bis 17. VI. o a. v.
Nr 1351 𝔐𝔤^{15}	9. VI. 1900 4 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 6 Stunden 0,4 A. E. Tet. A. TIZZONI subc. r. h.	10. bis 11. VI. o 12. bis 13. VI. — 16. bis 17. VI. o a. v.
Nr 1353 𝔐𝔤^{16}	9. VI. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. nach 14 Stunden A. 2 E. Tet. A. Nr 60 subc. r. h.	10. VI. 12 Uhr Mitt. — 11. bis 13. VI. — 25. VI. geheilt.

Nr 1354 𝔐𝔤 18	9. VI. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 14 Stunden 2 A. E. Tet. A. Nr 60 subc. r, h.	10. VI. 12 Uhr Mitt. — 11. bis 17. VI. — 25. V. geheilt.
Nr 1355 𝔐𝔤 15	9. VI. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 14 Stunden 2 A. E. Tet. A. TIZZONI subc. r. h.	10. VI. 12 Uhr Mitt. — 11. bis 17. VI. — 25. VI. geheilt.
Nr 1350 𝔐𝔤 12	9 VI. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. TIZZONI 1 1/2 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 14 Stunden 2 A. E. TIZZONI subc. r. h.	10. VI. 12 Uhr Mitt. — 11. bis 17. VI. — 25. VI. geheilt.

Aus diesen Versuchen ist zu erkennen, dass das Antitoxin TIZZONI und unser Antitoxin Nr 60 bei den mit TIZZONI'schen Gift vergifteten Mäusen mit derselben A. E. den gleichen Heileffect erzielt haben, dass also keine *qualitative* Differenz zwischen beiden Antitoxinen vorhanden ist.

APPLICATIONSWEISE DES ANTITOXINS.

Sowohl in der ärztlichen Praxis wie auch in Laboratoriumsversuchen hat sich gezeigt, dass die Applicationsweise des Tetanusserums von grossem Einfluss auf die Heilresultate ist, und ich will deswegen die in Marburg hierüber angestellten Experimente und ihre Ergebnisse kurz mittheilen.

Von den verschiedenen Arten der Antitoxininjection (subcutane, parenchymatöse, intravenöse, intraperitoneale, intracerebrale u. s. w.) soll in dieser Arbeit nur die subcutane Injection genauer erörtert und der Einfluss besprochen werden, welchen bei derselben die Wahl der Applicationsstelle, sowie die Qualität des Lösungsmittels für das Antitoxin auf den therapeutischen Erfolg ausüben.

Ich beginne mit der Beschaffenheit der Antitoxinlösungen und werde dabei auch die Wirkung des Lösungsmittels an sich zu besprechen haben.

LÖSUNGSMITTEL FÜR DAS ANTITOXIN NACH QUALITÄT UND QUANTITÄT.

Um zu sehen, ob die Flüssigkeit, worin das Serum gelöst ist, auf die Antitoxinwirkung irgend welchen Einfluss ausübt, habe ich folgende Versuche gemacht.

Versuchsreihe X.

Controlthier I.

Nr 1100 Mß 14	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 = Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 7 1/2 Tagen.	8. III. nach 14 Stunden — 9. III. — 10. III. = 11. III. = 12. bis 13. III. ≡ 14. III. ≡ 15. III. †

Controlthier II.

Nr 1099 Mß 14	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 9 1/2 Tagen.	8. III. nach 14 Stunden — 9. III. = 10. bis 11. III. ≡ 12. bis 13. III. ≡ 15. bis 16. III. ≡ 17. III. †
Nr 1097 Mß 13,5	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,034 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. Aqua dest. gelöst subc. l. h.	8. III. nach 12 Stunden 9. III. — 10. III. — 11. III. = 12. bis 17. III. — 18. III. — 22. III. geheilt.
Nr 1098 Mß 14	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,035 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. Aqua dest. gelöst subc. l. h.	8. III. nach 12 Stunden 9. bis 11. III. — 12. bis 14. III. = 15. bis 18. III. — 25. III. geheilt.
Nr 1093 Mß 13,5	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,034 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. physiolog. Kochsalz- lösung subc. l. h.	8. III. nach 12 Stunden 9. III. — 10. bis 17. III. = 18. III. — 22. III. geheilt.
Nr 1094 Mß 14,5	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,036 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. physiolog. Kochsalz- lösung subc. l. h.	8. III. nach 10 Stunden — 9. bis 18. III. — 22. III. geheilt.

Nr 1095 𝔐𝔤 14,5	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,036 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. gewöhnlichem Serum gelöst subc. l. h.	8. III. nach 12 Stunden — 9. III. —— 10. bis 18. III. —— 22. III. geheilt.
Nr 1005 𝔐𝔤 13,5	7. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 7. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,034 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. gewöhnlichem Serum gelöst subc. l. h.	8. III. nach 12 Stunden — 9. bii 10. III. —— 11. bis 18. III. == 25. III. geheilt.

Durch diese Versuche hat sich die Heilwirkung des Antitoxins bei schon ausgebrochenem Tetanus als gleich gut erwiesen, gleichgültig ob destillirtes Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder gewöhnliches Serum als Lösungsmittel für das Antitoxin gewählt wurde.

Zwecks Feststellung des Einflusses der Menge, in welcher das Antitoxin verabfolgt wurde, machte ich folgenden Versuch.

Versuchsreihe XI.

Controlthier.

Nr 1111 𝔐𝔤 12	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 8 Tagen	 10. III. o 11. III. —— 12. III. == 13. bis 14. III. ≡ 15. bis 16. III. ≣ 17. III. †
Nr 1112 𝔐𝔤 12	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr 7. L. 9. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stnnden 0,002 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,04 c.c. Aqua dest. subc. r. h.	 10. III. o 11. III. —— 12. bis 13. III. == 14. bis 20. III. ≡ 27. III. geheilt.
Nr 1113 𝔐𝔤 12	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 9/10 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,002 gr. Tet. A. Nr 60 in 0,4 c.c. Aqua dest. subc. r. h.	 10. III. o 11. bis 12. III. —— 13. bis 20. III. == 25. III. geheilt.

Das Antitoxin hat danach bei der Maus Nr 1113, welche die Antitoxindosis von 0,002 gr. in 10-mal starker verdünnter Lösung erhielt, wie Maus Nr 1112, eine etwas bessere Heilwirkung bewiesen. Der Unterschied war aber nicht sehr deutlich.

WIRKUNG SUBCUTAN INJICIRTER ANTITOXINFREIER FLÜSSIGKEITEN AUF DEN VERLAUF DES TETANUS.

Versuchsreihe XII.

	Controlthier I.	
Nr 1106 $\mathfrak{Mg}^{17}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h.	10. III. o 11. bis 12. III. —— - 13. bis 19. III. == - 30. III. geheilt.
	Controlthier II.	
Nr 1110 $\mathfrak{Mg}^{13}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h.	10. III. o 11. bis 12. III. — — 13. bis 19. III. ==- 30. III. geheilt.
Nr 1104 $\mathfrak{Mg}^{17}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. gleichzeitig 0,4 c.c. Aqua dest. subc. r. h.	10. III. o 11. bis 12. III. —— 13. bis 18. III. — 19. III. — 22. III. geheilt.
Nr 1008 $\mathfrak{Mg}^{17}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,4 c.c. Aqua dest. subc. r. h.	10. III. o 11. bis 12. III. —— 13. bis 19. III. == 30. III. geheilt.
Nr 1001 $\mathfrak{Mg}^{13}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. gleichzeitig 0,4 c.c. physiolog. Kochsalzlösung subc. r. h.	10. III. o 11. bis 19. III. - — 22. III. geheilt.
Nr 1102 $\mathfrak{Mg}^{1}$	9. III. 1900 10 Uhr Nachm. Tet. G. Nr VII. L. 9. III. 3/5 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 12 Stunden 0,4 c.c. physiolog. Kochsalzlösung subc. r. h.	10. III. o 11. bis 18. III. —— 14. bis 19. III. == 30. III. geheilt.

Nr 1114 M814	9. III. 1900 10 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII. L. 9. III.	10. III. o
	3/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	11. bis 12. III. —
	subc. r. h.	13. bis 15. III. =
	gleichzeitig	16. bis 18. III. —
	0,4 c.c. gewöhnliches Serum	17. III. geheilt.
	subc. r. h.	

Nr 1115 M817	9. III. 1900 10 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII. L. 7. III.	10. III. o
	3/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	11. bis 12. III. —
	subc. r. h.	13. bis 19. III. =
	nach 12 Stunden	27. III. geheilt.
	0,4 c.c. gewöhnliches Serum	
	subc. r. h.	

Das Ergebniss dieser Versuche ist, dass bei 3 Mäusen, die gleichzeitig oder vielmehr unmittelbar auf einander folgend Gift und antitoxinfreie Flüssigkeiten subcutan eingespritzt bekamen, die Krankheitserscheinungen viel leichter verliefen als bei den Controlmäusen. Bei den anderen Mäusen, welche 12 Stunden später antitoxinfreie Flüssigkeiten an der Giftinjectionsstelle eingespritzt wurden, zeigt sich keinen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit. Wegen der Wichtigkeit dieses Ergebnisses habe ich auch noch an Meerschweinchen eine ähnliche Prüfung vorgenommen.

Versuchsreihe XIII.

Controlthier.

Nr 681 M220	13. III. 1900 10 Uhr Nachm.	
	Tet. G. Nr VII. L. 13. III.	14. III. —
	6/5 + Ms pro 1 gr. K. g.	15. III. =
	subc. r. h.	16. III. ≡
	† nach 90 Stunden.	17. III. †

Nr 680 M240	13. III. 1900 10 Uhr Vorm.	
	Tet. G. Nr VII. L. 13. III.	14. III. —
	6/5 + M pro 1 gr. K. g.	15. III. —
	subc. r. h.	16. III. =
	gleichzeitig	18. bis 22. III. ≡
	0,25 c.c. physiolog. Kochsalzlösung	6. IV. geheilt.
	subc. r. h.	

Nr 682 M270	13. III. 1900 10 Uhr Vorm.	
	Tet. G. Nr VII. L. 13. III.	14. III. —
	6/5 + M pro 1 gr. K. g.	15. III. —
	subc. r. h.	16. bis 17. III. =
	gleichzeitig	18. bis 22. III. =
	9 c.c. physiolog. Kochsalzlösung	30. III. geheilt.
	subc. r. h.	

Nr 666 𝔐260	13. III. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. L. 18. III. 6/5 + M pro 1 gr. K. g. subc. r. h. gleichzeitig 0,5 c.c. physiolog. Kochsalz- lösung subc. l. h.	14. III. — 15. III. —— 16. III. ═ 17. bis 22. III. ═══ 30. III. geheilt.
Nr 687 𝔐240	13. III. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. L. 13. IV. 6/5 + M pro 1 gr. K. g. subc. r. h. gleichzeitig 8 c.c. physiolog. Kochsalz- lösung subc. l. h.	14. III. —— 15. III. ══ 16. bis 22. ═══ 3. IV. geheilt.

Meerschweinchen Nr 680, welches nur wenig Flüssigkeit auf derselben Stelle bekam, und Meerschweinchen Nr 687 welches grosse Flüssigkeitsmengen auf der anderen Seite bekam, erkrankten viel stärker, als diejenigen Meerschweinchen, welchen eine beträchtliche Flüssigkeitsmenge an der Giftinjectionstelle gleichzeitig mit dem Gift eingespritzt wurde. Diese Versuche beweisen, dass das Gift bei gleichzeitiger Einspritzung von indifferenter Flüssigkeit an derselben Stelle an Wirkung verliert, so dass die Krankheit einen milderen Verlauf nimmt. Wurde dagegen die Flüssigkeit an eine andere Stelle oder erst später eingespritzt, so übte sie gar keinen oder nur minimalen Einfluss auf die Giftwirkung aus.

Einfluss der Applicationsstelle des Antitoxins auf die Heilwirkung.

Um diese wichtige Frage aufzulösen, machte ich folgende Versuche :

Versuchsreihe XIV.

Controlthier.

Nr 900 𝔐370	30. V. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. 1/4 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. † nach 3 1/2 Tagen	31. IV. — 1. IV. ══ 2. IV. ══ 3. IV. †
Nr 901 𝔐370	30. V. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. 1/4 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 24 Stunden 0,05 gr. Tet. A. Nr 60 subc. l. h.	31. V. — 1. VI. —— 2. VI. ═══ 3. VI. ═ 4. bis 6. VI. ═══ 7. bis 9. VI. ═ 10. VI. ═══ 11. VI. ══ 12. VI. —— 25. VI. geheilt.

Nr 898 𝔐 450	30. V. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. 1/4 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 24 Stunden 0,05 gr. Tet. A. Nr 60 subc. r. h. (Peripherisch von der Giftinjectionsstelle)	31. V. — 1. VI. —— 2. bis 7. VI. === 8. bis 10. VI. =— 11. bis 12. VI. —— 20. VI. geheilt.
Nr 896 𝔐 400	30. V. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. 1/4 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 24 Stunden 0,5 gr. Tet. A. Nr 60 subc. r. h. (Peripherisch von der Giftinjectionsstelle)	31. V. — 1. VI. —— 2. bis 5. VI. === 6. bis 7. VI. =— 8. bis 10. VI. —— 11. bis 12. VI. — 20. VI. geheilt.
Nr 899 𝔐 370	30. V. 1900 10 Uhr Vorm. Tet. G. Nr VII. 1/4 + Ms pro 1 gr. K. g. subc. r. h. nach 24 Stunden 0,05 gr. Tet. A. Nr 60 subc. r. h. (an derselben Stelle, an welcher das Gift eingespritzt war).	31. V. — 1. VI. —— 2. bis 9. VI. === 10. VI. =— 11. bis 12. VI. —— 20. VI. geheilt.

Wie man in oben angegebenen Protokollen sehen kann, hat das Meerschweinchen Nr 901, dem ich in weit entfernter Gegend von der Giftinjectionsstelle das Antitoxin eingespritzt habe, viel schwerere Erkrankung gelitten, als die kleinen Meerschweinchen, die an derselben Stelle (Nr 899) oder peripherisch von der Giftinjectionsstelle (Nr 898 und Nr 896) das Antitoxin bekommen haben. Die Wirkung des Antitoxins ist also stärker, wenn man das Antitoxin entweder an der Stelle, wo vorher die Giftinjection stattfand, oder peripherisch von derselben einspritzt. Dieses Ergebniss ist für die menschenärztliche und thierärztliche Praxis von BEHRING in dem Sinne verwerthet worden, dass derselbe bei bekanntem Infectionsheerd die Localbehandlung desselben mit Antitoxin, neben der antitoxischen Allgemeinbehandlung empfohlen hat.

Schlussfolgerungen.

Zum Schluss will ich die berichteten Ergebnisse noch kurz zusammenfassen.

1. Unter folgenden Bedingungen können tetanische Meerschweinchen und Mäuse vor dem Tetanusvergiftungstode gerettet werden.

a) Nach Vergiftung mit nicht stärkerer Giftdosis als der doppelten tödtlichen Minimaldosis von einem Gift, welches bei der tödtlichen Minimaldosis zum Ausbruch tetanischer Erscheinungen bei Meerschweinchen und Mäusen nach spätestens 24 Stunden führt.

b) Bei Behandlung mit nicht weniger als 1 A. E. (0.01 gr. Tetanusantitoxin Nr 60) pro Kilogramm Thiergewicht und spätestens binnen 6 Stunden nach dem Ausbruch des Tetanus.

2. Die Heilwirkung des Antitoxins ist unabhängig von der Qualität und Quantität des Lösungsmittels.

3. Durch gleichzeitig mit der Infection erfolgende Einspritzung von indifferenter Flüssigkeit an der Injectionsstelle wird die Wirkung des Giftes vermindert. Die Giftwirkung wird aber nicht beeinflusst, wenn man antitoxinfreie Flüssigkeiten entfernt von der Giftinjectionsstelle gleichzeitig einspritzt, und antitoxinfreie Flüssigkeiten bleiben unter allen Umständen ohne Wirkung auf den Verlauf der Vergiftung, wenn sie erst einige Stunden nach dem Gift unter die Haut gebracht werden.

4. Wenn die subcutane Injectionsstelle für das Antitoxin so gewählt wird, dass dieses in directen Contact mit dem injicierten Gift kommen kann, wird die therapeutische Antitoxinwirkung sehr günstig beeinflusst.

Um zu erkennen, in wie weit diese Bedingungen für eine antitoxische Heilwirkung in der menschenärzllichen Praxis bei den litterarisch bekannt gewordenen Tetanusfällen, welche mit subcutaner Antitoxininjection behandelt worden sind, erfüllt waren, habe ich aus folgenden Zeitschriften *Deutsche medicinische Wochenschrift, Münchener medicinische Wochenschrift, Wiener klinische Wochenschrift, Zeitschrift für klinische Medicin, Beiträge zur klinischen Chirurgie, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, Zeitschrift für practische Aerzte*, die seit dem Jahre 1895 veröffentlichten Fälle zusammengesucht und in einer Tabelle übersichtlich geordnet unter Anführung aller derjenigen Daten, die mir für die Beurtheilung jener Bedingungen von Wichtigkeit zu sein scheinen. Dabei konnte selbstverständlich die Dosirung des Infectionsstoffes nach tödtlichen Minimaldosen nicht angegeben werden. Wir wissen beim spontan entstandenen Tetanus nicht mit Sicherheit, wie er ohne therapeutische Eingriffe verlaufen wäre, und noch viel weniger, welchen Bruchtheil oder welches Multiplum der tödtlichen Minimaldosis die Infection repräsentirt. Soweit aus den Angaben der Autoren ein Urtheil über die Schwere der Infection abzuleiten war, habe ich dasselbe in der Tabelle berücksichtigt, und zwar nicht bloss unter Anführung des summarischen Urtheils der

Autoren, sondern auch unter Zugrundelegung derjenigen thatsächlichen Daten (Dauer des Incubationsstadiums, Rapidität des Fortschreitens der tetanischen Erscheinungen, Art der Infection und Eintrittspforte für den Infectionsstoff, Alter der erkrankten Individuen u. s. w.), welche erfahrungsgemäss die Prognose des Tetanus beeinflussen (siehe Tab. I-IV).

Nutzanwendung der Ergebnisse meiner Heilversuche an Laboratoriumsthieren für die menschenärztliche und thierärztliche Praxis.

Die subcutane Injection des Tetanusantitoxins beim Tetanus des Menschen und der Pferde verspricht auf Grund der hier mitgetheilten Experimente die heilsamste Wirkung unter folgenden Bedingungen :

1° Bei sehr frühzeitiger Anwendung nach Ausbruch des Tetanus;

2° bei Anwendung möglichst vieler Antitoxineinheiten;

3° bei derartiger Wahl der Injectionsstelle, dass das Antitoxin auf den Infectionsherd direct einwirken kann;

4° bei einem Tetanus, der durch eine solche Infection entstanden ist, welche die tödtliche Minimaldosis nur wenig überschreitet.

Man kann aus meiner Tabelle erkennen, dass die Angaben vieler Autoren in dieser Beziehung sehr unvollständig sind und das manche Autoren ihr Urtheil über die Prognose nicht vor der Antitoxinbehandlung, sondern nach derselben sich gebildet haben.

Auch in Bezug auf die übrigen 3 Bedingungen für die therapeutische Antitoxinwirkung lassen viele Krankheitsgeschichten sehr wesentliche Angaben vermissen.

Der Zweck meiner tabellarischen Zusammenstellung wird erfüllt sein, wenn bei späteren Mittheilungen über antitoxinbehandelte Tetanusfälle die für ihre Beurtheilung wesentlichsten Angaben genau und unzweideutig gemacht werden, was bei Benutzung meines von Professor BEHRING gebilligten Tabellenschemas ohne Schwierigkeit geschehen kann.

Marburg, October 1900.

I.		XI.		
		Seruminjektion		
Nr	Pu	b) Serummenge	c) Serumherstammung und nähere Bezeichnung	App
1.	m W	500 I. E. 400 I. E.	Behring	Subc dem
2.	D.	500 I. E.	do.	Int
3.	D	500 I. E. 500 I. E.	do.	Sub dem
4.	D	500 I. E. 500 I. E.	do.	Sub Ober
5.	D	30 I. E. 20 I. E.	do.	Sul zwisc Schult
6.	D	50 I. E.	do.	Intr
7.	D.	500 I. E. 500 I. E.	do.	Sul
8.	D.	500 I. E. 25 I. E.	do.	Sub intr
9.	D.	500 I. E.	do.	Intr
10.	D.	500 I. E.	do.	Intra
11.	Zei kli 87	500 I. E.	do.	Subc Glutea
12.	Zeit 37	250 I. E. 250 I. E.	do.	Sub

eobachtung im Privathause.

XI.

-uminjekti

-m- ige	S hers un Dez
I. E.	I
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E.	
I. E	
I. E	
I. I	
I.	

I	XI.			
...uminjektion				Ande...
...b)	c)	d)		...
...m-...ge	Serum-herstammung und nähere Bezeichnung	Applications-weise		vo... Inje...
13.	I. E. I. E.	Behring	Subcutan an der Infraclaviculargeg. u. am Oberschenkel	–
14.	I. E. I. E.	do.	Subcutan	Cal...
15.	I. E. I. E. I. E.	do.	Subcutan in Oberschenkel und Brust	Mor...
16.	I. E.	do.	Intravenös i. d. Vena saphena magna d. recht. Oberschenkels	–
17.	I. E. I. E.	do.	Intravenös in die Vena mediana cubiti des linken Armes	–
18.	I. E. I. E.	do.	Intravenös i. d. linke Vena mediana cubiti. Subcutan in Rumpf und Hals	–
19.	I. E.	do.	Intravenös in die linke Vena mediana cubiti	–
20.	I. E. I. E.	do. Nr 100	Subcutan in Brust, Bauch und Bein	–
21.	I. E.	do. Nr 100	Subcutan in der Brust	–
22.	I. E. gr.	do. Tizzoni	Subcutan	–
23.	...o I. E. I. E. I. E. I. E.	do. Behring	Subcutan	–
24.	I. E. I. E.	do.	Subcutan	–
25.	I. E.	do. Nr 100	Intravenös in die linke Vena mediana cubiti	Morp... Chlo...

...achtung im Privathause.

I.	XI.		
	…eruminjektion		
Nr	b) …rum- …enge	c) Serum-herstammung und nähere Bezeichnung	d) Applicationsweise
26.	I. E.	Behring	Subcutan
27.	I. E.	do.	Subcutan a… Oberschenk…
28.	I. E.	do.	Intravenös… am Arme u… subcutan a… Vorderarm…
29.	I. E.	do.	Subcutan
30.	I. E. I. E. I. E. I. E.	do.	Subcutan i… dem Bauch…
31.	I. E. I. E.	do.	Subcutan i… dem Bauch…
32.	I. E. I. E. I. E.	do.	Subcutan a… Hypochondrium
33.	I. E. I. E. I. E.	do.	Subcutan a… Bauch und… Oberschenk…
34.	I. E. I. E. I. E.	do.	Subcutan a… Oberschenk… und Bauch…
35.	I. E. I. E.	do.	Subcutan
36.	I. E.	do.	Subcutan in dem Oberschenk…
37.	I. E.	do.	Subcutan in dem Oberschenk…
38.	I. E. I. E. I. E. I. E. I. E.	Behring Tizzoni Behring	Subdural Subcutan Subdural Subcutan

…obachtung im Privathause.

XI.

ruminj

am-
nge

Dosis
osis
I. E
I. E.
I. E.
I. E.
I. E.
I. E.
I. E
I. E
I. E
I. E
I. E
I. E
5 c.
5 c.
I.
I.
5
I.
I.
5
5
I.
I.
I.
I.

I.	XI.		
	ruminjektion		
Nr	) um- nge	c) Serum-herstammung und nähere Bezeichnung	App
39.	Dosis osis I. E	Tizzoni Behring	Su
40.	I. E.	Behring	Int in di Vena
41.	I. E.	do.	Sub versc St
42.	I. E. I. E. I. E.	do.	Sub der B Oben
43.	I. E. I. E.	do.	Sul an de
44.	I. E.	do.	Sul
45.	1 I. E. b I. E.	do.	Sub
46.	1 I. E. b 5 c.c. 5 c.c.	do. aus Bern	Sub
47.	I. E. k I. E. c 5	Behring Tizzoni	Subcu Obers
48.	z I. E. I. E. c.c. 5 5 I. E.	Behring Paltauf Tizzoni Behring	Subcu Obers
49.	I I. E. I. E. I. E.	do.	Sub
50.	I. E. I. E.	do.	Sub
51.	M I. E. I. E. I. E.	do.	Sub

achtung im Privathause.

XI.

Seruminjekti

b) Serum-menge	S hers un Bez
0,4 gr.	T
1,0	
1,0	
1,2	
5,0	
8,375	
1,125	
2,25	
2,25	
2,25	
2,25	
1,125	
2,0	
2,0	
1,5	
2,0	
0,5	
0,5	
0,25	
0,7	
0,7	
2,25	
0,6	
1,65	
4,5	
2,25	

XI.

Seruminjektion

	b) Serummenge	c) Serumherstammung und nähere Bezeichnung	d) Applicationsweise
	0,4 gr. 1,0 1,0 1,2	Tizzoni	Subcutan
	5,0 8,375 1,125	do.	Subcutan am Oberschenkel
	2,25 2,25 2,25 2,25 1,125	do.	Subcutan am Oberschenkel
	2,0 2,0	do.	Subdural do.
	1,5 2,0 0,5 0,5	do.	Subcutan an der Brust
	0,25 0,7 0,7	do.	Subcutan
7.	2,25 0,6 1,65	do.	Subcutan am Bauch
8.	4,5 2,25	do.	Subcutan
9.	?	do.	Subcutan
10.	?	do.	—
	[illegible] [illegible],0	do.	Subcutan am Oberschenkel
12.			



AUS DEM KÖNIGL. INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE. FRANKFURT A/M.
(DIR. GEHEIMRATH PROFESSOR P. EHRLICH.)

Experimentelle Untersuchungen über die Nekrose der Nierenpapille.

VON

C. LEVADITI.

Nach den Anschauungen, die besonders von EHRLICH begründet worden sind, unterscheiden sich die Antitoxinbildung auslösenden Gifte (Toxine) von den übrigen toxischen Substanzen, z. B. den Alkaloïden, durch die Art und Weise, in der sie von den Geweben fixiert werden. Für die Toxine ist von EHRLICH höchst wahrscheinlich gemacht worden, dass die Bedingung der Einwirkung dieser Substanzen auf die lebenden Zellen darin besteht, dass in den Zellen *Seitenketten* (Receptoren) vorhanden sind, die zu einem bestimmten Atomcomplex des Toxinmoleküls *(haptophore Gruppe)*, eine specifische Verwandtschaft besitzen. Es spielt sich also hier ein synthetischer Vorgang zwischen zwei auf einander wirkenden Gruppen ab, der in dem Vorgang der Assimilation von Nährstoffen sein Analogon findet. Es tritt, mit anderen Worten, das Toxinmolekül in die Constitution des lebenden Protoplasmas ein.

Nach dieser Anschauung EHRLICH's sind die Antitoxine nichts anderes, als die von den Toxinen besetzten und unter dem Einfluss eines Regenerationsvorgangs im Uebermass producierten und abgestossenen Receptoren. Besonders beweisend ist für diese Anschauungen EHRLICH's der in letzter Zeit gebrachte Nachweis, dass verschiedene Nahrungsstoffe (z. B. Serumeiweiss) nach subcutaner Injektion typische Antikörper entstehen lassen (Coaguline).

Im Gegensatz hierzu verteilen sich die Stoffe bekannter chemischer



Constitution (z. B. Alkaloïde, Farbstoffe) nach anderen Principien im Organismus. Hier handelt es sich nicht um eine synthetische, von bestimmten Atomgruppen abhängige Vereinigung, sondern um Bindung lockerer Art, die vornehmlich in das Gebiet der *starren Lösung* oder einer analogen lockeren Salzbildung gehört. *Dem entsprechend entbehren alle diese Verbindungen die Fähigkeit, Antikörper zu bilden.*

Es schien nun von ganz besonderem Interesse, Übergänge zu suchen zwischen dem typischen Verhalten der Toxine und der chemisch gut definierten Körper, und Substanzen zu finden, die möglicherweise befähigt sind, direkt in die Constitution des lebenden Protoplasmas einzutreten. An erster Stelle schienen diejenigen Substanzen interessant, die eine grosse intramolekuläre Spannung besitzen, die sie in den Stand setzt, ohne weiteres direkt und ohne Wasseraustritt sich mit einer Reihe Verbindungen zu neuen Substanzen zu paaren. Zu diesen gehört das *Vinylamin*, über dessen Verhalten im nachfolgenden berichtet wird, und das ausserordentlich toxische *Aethylenoxyd*, mit dessen Studium ich noch beschäftigt bin.

Ich habe auf Anregung und unter Leitung von Herrn Geheimrath EHRLICH eine Reihe von Versuchen angestellt, welche zur Stütze dieser Anschauungsweise bis zu einem gewissen Grade dienen können, und zwar habe ich die Wirkung des *Vinylamin* auf den uro-poetischen Apparat studiert und in Uebereinstimmung mit früheren Versuchen EHRLICH's, festgestellt, dass dieses Gift auf einen ganz bestimmten Theil der Niere, die Nierenpapille, eine besondere nekrotisierende Wirkung ausübt, während es andere Partien desselben Organs unberührt lässt. Es ergab sich so ein strenger Unterschied zwischen zwei scharf begrenzten Theilen der Niere, ein Unterschied, der, wie wir im Laufe dieser Abhandlung noch sehen werden, vorzüglich in der verschiedenartigen chemischen Constitution des Protoplasmas der Zellen dieses Gebietes begründet sein dürfte. Der Zweck der verliegenden Arbeit ist es nun, das Resultat dieser Untersuchungen im Einzelnen darzulegen.

Das *Vinylamin*, das primäre Amin des Vinyl-radicals, ist eine flüssige Base von folgender Formel:

$$\begin{array}{l} CH_2 \\ \| \\ CH - NH_2 \end{array}$$

Es ist zuerst dargestellt worden von GABRIEL (1) durch Behandlung

(1) GABRIEL: *Ueber Vinylamin u. Bromaethylamin.* Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., XXI, 2,2664.

von Bromaethylamin-Bromhydrat durch Kochen mit Kalilauge nach folgender Gleichung:

$$CH_2Br - CH_2 - NH_2, HBr + 2KOH = CH_2 = CH - NH_2 + 2KBr + 2H_2O.$$

Seine Reaction ist stark alkalisch. Es zeigt auffallende Unbeständigkeit, indem es sich leicht in einen Componenten von folgender Formel umsetzt : $C_4H_{12}N_2O$ (1). Diese Umsetzung zeigt sich sofort, wenn man Pikrinsäure zusetzt; in diesem Falle giebt die Flüssigkeit einen gelben Niederschlag, der sich nicht zeigt, solange das Vinylamin noch unzersetzt ist.

Unter den chemischen Reactionen des Vinylamin gibt es einige von besonderer Bedeutung, welche wir kurz erwähnen wollen.

1) In Gegenwart von Halogenwasserstoffsäuren, bei nicht zu hoher Temperatur (Siedetemperatur) und selbst bei gewöhnliche Temperatur, giebt das Vinylamin Halogenderivate. Ein Atom Chlor, Brom oder Jod ersetzt eine Valenz der doppelten Bindung, welche die beiden *C* Atome vereint; es entsteht ein mit Chlor, Jod oder Brom gesättiger Körper. So erhält man mit Salzsäure das salzsaure Chloraethylamin :

$$CH_2Cl - CH_2 - NH_2, HCl.$$

Diese relative Leichtigkeit, mit der sich das Vinylamin mit den Halogenwasserstoffsäuren verbindet, und welche eng geknüpft ist an die Gegenwart der Doppelbindung zwischen den zwei *C* Atomen, ist sehr wichtig bezüglich des Mechanismus der Wirkung dieser Base im Organismus. In der That mus man zugeben, wie wir noch weiterhin sehen werden, das ein analoger, wenn nicht identischer Process bei dem synthetischen Eintritt des Vinylamin-Moleküls in das Protoplasma gewisser Zellgruppen stattfinden kann.

2) Das Vinylamin hat nahe Beziehungen zum *Neurin,* einer anderen Base, die sich von der Ammoniumgruppe ableitet, und welche das Radical Vinyl enthält, wie man aus folgender Formel leicht ersehen kann :

$$CH_2 = CH - \underset{\underset{OH}{|}}{N}\begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{cases} \quad \text{(Trimethylammoniolaethan).}$$

3) Ähnlich wie mit Halogenwasserstoffsäuren, bildet das Vinylamin mit schwefliger Säure *Taurin :* NH_2-CH_2-CH_2-SO_3H.

Unsere Untersuchungen begannen damit, dass Kaninchen, Meer-

(1) BÉHAL. Org. Chemie. Paris 1897.

schweinchen und Mäusen entsprechende Mengen des salzsauren Vinylamin (1) subcutan eingespritzt wurden, um so eine akute Vergiftung oder eine chronische Vergiftung herbeizuführen. Das Vinylamin wurde zunächst in bestimmter Menge mit destillirtem Wasser verdünnt und dann der absolute Gehalt mit Normal-Salzsaüre unter Annwendung von Methylorange als Indikator austitrirt. Aus der verbrauchten Menge Normal-Salzsäure wurde die freie Vinylamin base berechnet; 1 c.c. Normal-Salzsäure entspricht 0,0402 gr. Vinylamin. Nachdem die Menge des Vinylamins, resp. Chlorhydrats bekannt war, wurden dannach die zur subcutanen Injection dienende Lösungen berechnet und angefertigt. Wir verwandten nur ganz frisch bereitete Verdünnungen.

Es wurden dann die Organe dieser Thiere microskopisch untersucht, desgleichen ein reiches Material von Prof. EHRLICH, das von seinen früheren Thierversuchen (Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Hunden und Ziegen) herrührte. Die Organe wurden bald nach dem Tode entnommen und so frisch als möglich in 10 %igem Formol, in FLEMMING'scher, HERMANN'scher, ALTMANN'scher Flüssigkeit, in essigsaurem Sublimat und in 80 %igem Alcohol fixiert. Eingebettet wurden sie in Celloïdin. Die Färbung wurde vorgenommen mit BÖHMER'schem und DELAFIELD'schem Hämatoxylin; ferner die Doppelfärbungen mit Eosin-van Gieson, Orange van Gieson, und schliesslich die einfache Färbung mit Thionin, Oxonin und Gentianaviolet. Auch die WEIGERT'sche Methode zur Fibrinfärbung und die GRAM-GIESON'sche Methode zur Färbung von Microben haben wir angewendet.

Das Vinylamin ist ein sehr heftiges Gift. 0,025 bis 0,03 Gr. salzsaures Vinylamin pro Kilo tötet ein *Kaninchen* in wenigen Stunden (4 bis 6), während 0,012 bis 0,02 eine subakute Vergiftung herbeiführt, die sich auf mehrere Tage (2, 3, bis 7) erstreckt.

Das *Meerschweinchen* weist eine ähnliche Empfindlichkeit gegen das Vinylamin auf, wie das Kaninchen. Auch hier ist die sicher im Verlauf von höchstens 10 Stunden tötliche Dosis 0,025 bis 0,03 pro Kilo. Wenn man diesen Thieren 0,017 bis 0,02 pro Kilo injiciert, so erzeugt man damit eine im Laufe von 10 bis 15 Stunden tötliche Vergiftung, während eine Einspritzung von 0,008 bis 0,015 eine Vergiftung hervorruft, welche die Thiere noch gerade überleben können. In diesen Fällen kommt es nicht selten vor, dass man bei den nach 10 oder 12 Tagen getöteten Thieren

1) Das von uns angewandte Vinylamin war von Prof. GABRIEL bezogen, dem wir an dieser Stelle noch unseren Dank dafür aussprechen.



eine deutlich sichtbare Nierenveränderung findet, deren Bestehen sich höchstens durch einen geringen Gewichtsverlust vorher angezeigt hat.

Die *Maus* scheint widerstandsfähiger als das Kaninchen und das Meerschweinchen gegen das Vinylamin zu sein; denn eine Einspritzung von 0,022 salzsaurem Vinylamin wirkt nur bei 5 % der Fälle tötlich, und erst eine Einspritzung von 0,025 erweist sich als die sicher tötliche Dosis.

Um den Symptomencomplex der chronischen und der akuten Vinylamin-Vergiftung sicher übersehen zu können, will ich im Folgenden einige Versuche zusammenstellen.

Acute Vergiftung mit $CH_2 = CH - NH_2$, HCl.

Versuch I.

Kaninchen I. Gewicht 2320 Gr.

Das Thier bekam am 25. April um 2 Uhr 25′, 19 c.c. einer frischen Lösung von salzsaurem Vinylamin von 0,364 %. Im Ganzes erhielt es 0,07, also 0,03 pro Kilo. Nichts Auffallendes bis 4 Uhr 20′.

4 Uhr 20′. Die Bewegungen werden lebhafter. Clonische und später tonische Convulsionen der Nacken- und Rückenmuskeln. Diese Convulsionen sind intermittierend. In den Pausen bleibt das Thier ruhig sitzen. Die Athmung wird beschleunigt, dyspnoisch; fast vollständige Parese. Der Gang wird schwerfällig.

4 Uhr 35′. Vollständige Lähmung; beschleunigte, kurze Athmung. Die Conjuctivalreflexe, sowie die Schmerzempfindlichkeit sind unvermindert. Von Zeit zu Zeit typische Krampfanfälle.

4 Uhr 46′. Die Krampfanfälle nehmen an Häufigkeit zu, werden fast anhaltend. Das Thier wälzt sich um seine Längsachse und fällt in Folge einer heftigen Zusammenziehung der Rückenmuskeln auf den Rücken.

6 Uhr. Es ist eine leichte Erweiterung der Pupillen und eine Hypersecretion der Speichel- und Thränendrüsen eingetreten. Hin und wieder lateraler Nystagmus, besonders während der Krampfanfälle.

8 Uhr 5′. Das Thier ist im Coma und wird getödtet.

Der Befund zeigt ein Oedem und hämorrhagische Anschoppung der Lunge, sowie eine leichte Lebercongestion. Die Niere weist keine bedeutenden Veränderungen auf. Die Medullarsubstanz und die Papille sind anämischer, heller und heben sich deutlich von der dunkelrothen Rindensubstanz ab.

Versuch II.

Meerschweinchen I. Gewicht 300 Gr.

Es erhält am 27. April um 2 Uhr 20′ subcutan 3,5 c.c. einer salzsauren Vinylaminlösung von 0,364 %, also im Ganzen 0,0127 Vinylamin-Chlorhydrat; das macht 0,042 pro Kilo. Nichts Auffälliges bis 4 Uhr 5′.

4 Uhr 5′. Das Thier bekommt plötzlich nach kurzer Erregung Krämpfe mit seitlichen Torsionen und Zusammenziehung der Nackenmuskeln. Von Zeit zu Zeit lateraler Nystagmus. Beschleunigtes, mühsames Athmen. Allgemeine Parese.

4 Uhr 15′. Unregelmässige, rasche, oberflächliche Respiration. Das Thier macht



einen sehr niedergeschlagenen Eindruck, bleibt ruhig sitzen und leidet zeitweise an Krampfanfällen. Die Reflexe sind nicht beeinflusst.

5 Uhr 15′. Die Athmung verlangsamt sich, wird unregelmässig und dyspnoisch Die Convulsionen treten jetzt seltener auf. Vermehrung der Secretion der Conjuctiva.

5 Uhr 55′. Coma. Das Thier stirbt an Athmungshemmung um 6 Uhr 5′.

Der Sectionsbefund ergiebt eine fast normale, nur leicht anæmische Leber. Die Lungen sind ödematös und hämorrhagisch. Die Niere weist eine gerötete Rindensnbstanz auf, während die Medullarsubstanz weisslich, anæmisch erscheint. Gelatinöse und hämorrhagische Infiltrationen in der Umgebung der Impfstelle.

SUBACUTE VERGIFTUNGEN MIT $CH_2 = CH - NH_2$, HCl.

Versuch III.

Kaninchen II. Gewicht 2210 Gr.

Dem Thier werden am 27. April um 2 Uhr 40′ 12 c.c. einer 0,364 % igen salzsauren Vinylaminlösung, also im Ganzen 0,0436 Chlorhydrat, oder 0,019 pro Kilo, injiciert. Bis 5 Uhr 15′ nichts Auffälliges. Von da ab lässt sich der Beginn der Parese der Extremitäten und eine gewisse Schwerfälligkeit im Gange constatieren. Das Thier bleibt einige Zeit lang ruhig sitzen und steht dann auf.

5 Uhr 30′ treten typische Krampfanfälle auf.

6 Uhr. Der Zustand bleibt unverändert; später tritt Exophthalmus und Contraction der Pupille ein; auch zeigt sich Zittern in den Gliedern. Bei einem Versuche zu Gehen, taumelt das Thier und fällt auf die Seite. Die Convulsionen werden allmählig seltener.

8 Uhr 30′. Die Krampfanfälle haben aufgehört; das Thier hat sich fast vollständig erholt, nur scheint es noch schwach.

28. April (9 Uhr morgens). Das Thier bleibt ruhig sitzen, ist augenscheinlich krank. Als ich versuchte, es von der Stelle zu bringen, bekam es leichte, schnell vorübergehende Convulsionen. Sonst während des ganzen Tages nichts Besonderes. Gewicht 2050 Gr.

29. April. Abgeschlagenheit, unverkennbare Schwäche, Lähmung der hinteren Extremitäten.

30. April. Zustand unverändert. Gewicht 1900 Gr. Bei der Untersuchung des Urins zeigen sich grosse Mengen von Albumen, reichlich mehr oder weniger degenerierte Epithelzellen und Leucocyten; keine Cylinder. Der Tod erfolgt im Coma am 1. Mai.

Sectionsbefund : Leicht hyperämische ödematöse Lungen. Die *Leber* ist weich, bröcklig und blass. Beim Durchschneiden bemerkt man eine marmorierte Zeichnung. Die Peripherie der Leberacini ist gelblich, fast speckig, das Centrum gerötet und mit Blut angefüllt. Die *Nieren* weisen eine *deutliche Papillen-Nekrose* auf. Die Papille und ein Theil der Medullarsubstanz sind schneeweiss, opac, feucht und scharf nekrotisch. Der nekrotische Herd ist rund herum von einer hämorrhagischen Zone eingeschlossen; dieselbe bildet eine scharf gezeichnete Grenze zwischen der Medullarschicht und der Rindenschicht, welch Letztere leicht hyperämisch erscheint. Rote hämorrhagische Streifen durchziehen in radiärer Richtung die nekrotische Papille.

Das *Nierenbecken* und der *Ureter* sind angeschwollen und mit kleinen hämorrhagischen Herden durchsetzt.

Die *Harnblase* ist mit einer buchstäblich *zerstörten* gelblichweissen, nekrotisch ulcerierten Schleimhaut ausgekleidet. Diese Ulcerationen der Harnblase zeigen eine schmutzig grauen Grund. Die Blasenwand hat durchweg blutige Infiltrationen.

Versuch IV.

Kaninchen III. Gewicht 1490 Gr.

Das Thier bekommt am 25. Mai um 3 Uhr nachmittags 4,6 c.c. einer frischen 0,517 %igen salzsauren Vinylaminlösung, also 0,0237 Gr. Chlorhydrat, gleich 0,0159 pro Kilo. Es treten weder bald nach der Injection, noch während des weiteren Verlaufes der Intoxication nervöse Symptome auf. Am Tage nach der Injection lässt sich eine Schwellung an der Impfstelle constatieren. Der Kräftezustand nimmt mehr und mehr ab; der Urin ist trübe, stark albuminhaltig und weist einen epithel- und leucocytenreichen Niederschlag auf.

26. Mai. Das Thier ist deutlich krank. Gewicht 1345 Gr. Der Tod tritt am Morgen des 28. Mai ein.

Sectionsbefund: Die Leber ist angeschwollen und braunrot. Die Nierenpapille und Marksubstanz sind weisslichgelb, nekrotisch. Eine rote hämorrhagische Zone grenzt die nekrotische Medullarsubstanz scharf von der normal erscheinenden Nierenrinde ab. Die Harnblase ist hämorrhagisch.

Versuch V.

Meerschweinchen II. Gewicht 280 Gr.

Das Thier bekommt am 25. Mai um 2 Uhr 30' 2,84 c.c. einer 0,127 %igen salzsauren Vinylaminlösung, also im Ganzen 0,0036 Chlorhydrat, d. h. 0,013 pro Kilo, subcutan eingespritzt. Keinerlei nervöse Erscheinungen. Es magert sichtlich ab, erscheint krank und geht am 30. Mai im Coma ein.

Der Sectionsbefund ergiebt Anschwellung der Leber. Die Oberfläche der Niere ist blass gelblich, von speckigem Aussehen. Die Medullar-, sowie die Rindensubstanz zeigen keine Abgrenzung von einander; beide sehen normal aus. Die Papillenspitze ist 2 mm. breit vollständig nekrotisch, grauweiss und von einer hämorrhagischen Zone eingeschlossen. Die Harnblase ist hyperämisch.

Dies wären also einige typische Beispiele, von denen man auf den gewöhnlichen Verlauf der akuten und der subakuten Vinylamin-Intoxicationen schliessen kann, sowie auf die infolge dieser Intoxicationen eintretenden Schädigungen. Um Alles nochmals klar zu stellen, füge ich eine Tabelle bei, ein kurzes Résumé der Resultate, die ich im Laufe meiner Versuche erhalten habe. Mit Hilfe dieser Tabelle lässt sich die Häufigkeit der nekrotischen oder hämorragischen Schädigung der Nierenpapille von Kaninchen und Meerschweinchen leicht übersehen.

Thierart	Intoxication	Zahl der Thiere	Hyperämie der Papille	Hämorrhagische Nekrose der Papille	Einfache Papillen-Nekrose	Harnkanälchen-Erweiterung, Sklerose, kalkige Degeneration	Ohne Veränderung
Kaninchen	akut	3	—	2	—	—	1
»	chronisch	10	—	4	5	1	—
Meerschweinchen	akut	9	1	—	—	—	8
»	chronisch	11	2	3	1	2	3

Spritzt man Kaninchen oder Meerschweinchen Dosen von salzsaurem Vinylamin ein, bei denen die Vergiftung in wenigen Stunden abläuft, so erhält man ungefähr folgenden Symptomencomplex : Nach einer Latenzperiode, die eigentlich die wahre *Incubationszeit* darstellt, von 2 oder wenig mehr Stunden, während der das Thier gesund erscheint, nimmt man ein allgemeines Zittern wahr, sowie clonische und tonische Convulsionen. Diese meist intermittierenden Convulsionen sind von einer Pupillenverengerung und Nystagmus begleitet, sowie von einer gesteigerten Athmungsfrequenz von ungleichmässigem Rythmus und von Hypersecretion der Speichel- und Thränendrüsen. Die Krampfanfälle, in deren Ruhepausen das Thier kaum laufen kann, da es mehr oder weniger gelähmt ist, nehmen an Häufigkeit zu und gehen nach einigen Stunden in Coma über. Der Tod tritt dann nach 5 bis 12 Stunden durch Athmungsstillstand ein, und der Leichenbefund weist nur unbedeutende Veränderungen, schwache hämorrhagische oder hyperaemische Schädigungen des uro-poëtischen Apparates und der Lungen auf.

Aber der Symptomencomplex ist ein ganz anderer, wenn es sich um Einspritzungen kleinerer Dosen und um Vergiftungen, die erst nach mehreren Tagen ablaufen, handelt. In diesen Fällen fehlen häufig die nervösen Erscheinungen ganz, oder treten nur sehr leicht auf, und was im Laufe des Krankseins am meisten auffällt, ist eine fortschreitende Gewichtsabnahme, tiefe Abgeschlagenheit, die dem Coma und Tode vorangeht. Während der Krankheit treten Störungen in der Harnausscheidung und reichliche Albuminurie auf. Die Thiere gehen hier in Folge von Nierenalterationen ein.

Die Nieren solcher Thiere zeigen gewöhnlich hämorrhagische oder nekrotische Veränderungen, die sich auf das Gebiet der Papille und der Medullarsubstanz beschränken, die sich aber nie in der Cortex zeigen. (Fig. 1.) Auf dem Durchschnitt sieht man, dass die Spitze der Papille, oder die dieselbe umgebende Partie der Medullarsubstanz, ja manchmal die ganze Medullarsubstanz entweder gelblich weiss, bröcklig, nekrotisch ist, oder dass sie im Gegentheil dunkelrot, fast schwarzrot, so wie ein hämorrhagischer Infarct aussieht. Sehr häuftig trennt eine hämorrhagische, an sich ganz normal oder höchstens leicht hyperaemisch aussehende Zone diese nekrotischen Herde von der Cortex.

Untersucht man ferner genau die tiefer liegenden Theile des uropoëtischen Systems, so lässt sich constatieren, dass der Ureter, die Harnblase und manchmal sogar noch die Urethra, mit hämorrhagischen Herden und mit mehr oder minder ausgebreiteten Ulcerationen, die die

Schleimhaut und einen Theil des submucösen Gewebes durchsetzen, bedeckt sind.

Nach EHRLICH's und meinen Erfahrungen, wächst die Wahrscheinlichheit, schwere Nierenveränderungen anzutreffen geradezu proportional der Zeit, die seit der Injection verstrichen ist. Gerade in den erst spät zum Exitus gelangenden Fällen kann man Beobachtungen anstellen, die in allen Einzelheiten an das erinnern, was wir am Krankenbett bei chronischer Nephritis zu sehen gewöhnt sind. Da ein solches experimentell erzieltes Krankheitsbild noch von keiner Seite geschildert ist, so darf ich wohl aus einer Reihe von Experimenten, einen derartigen, von EHRLICH beobachteten Fall anführen.

Maus 40, Anfangsgewicht 19 Gr., erhielt am 9 und 11. Juni zweimal stärkere Injectionen einer älteren, und daher wirkungslos gewordenen Vinylaminlösung. Am 19 erhielt sie 0,0047 und am 24 0,005 frische Vinylaminlösung. Einen Monat später wurde bei der Maus, die in der Zwischenzeit unter den vielen Versuchsthieren weniger beobachtet wurde, folgender Befund constatirt: Das stark erblasste Thier zeigte ein colossales Œdem der beiden unteren Extremitäten. Dieselben sind pumphosenartig aufgetrieben und rosig durchscheinend. Dabei nimmt das Thier eine seltsame Haltung ein, es sitzt andauernd auf den Hinterbeinen indem es seine Vorderbeine an der Wand des Gefasses stützt. Diese Stellung wurde in den folgenden Tage aufgegeben, als sich das Œdem über die ganze untere Hälfte des Rumpfes, d. h. vom Bauch bis zur Submaxillargegend ausbreitete. Am 28 und 29 traten plötzlich profuse Diarrhoen auf, unteren deren Einfluss eine schnelle Resorption des Œdems erfolgte, so dass es bereits am 29 stark zuruckgegangen war.

Eine Augenspiegeluntersuchung zeigte, dass der Augenhintergrund einem normalen gegenüber sehr blass erscheint. Die Venen sind von etwas hellerer Farbe, aber deutlich erweitert, die Arterien ausgesprochen verengt; beide leicht verschleiert. Die Papillengrenzen erscheinen etwas verwischt und zeigen deutliche zarte Radiärstreifung. Es wurde die ophtalmoskopische Diagnose auf neuroretinitische Trübung, resp. Œdem gestellt.

Der Exitus erfolgte am 29.

Sectionsprotokoll. Die Nieren waren von grobhöckeriger Oberfläche und sehr fester Consistenz. Auf dem Durchschnitt zeigt sich die Rinde beträchtlich geschrumpft, während die Papilllen von einem schneeweissen Infarkte eigenommen wurden (Fig. 2). Das Herz war sehr gross, contrahirt, mit ausgeprägter Hypertrophie des linken Ventrikels. Leber und Milz anämisch und in hohem Maasse atrophisch. Pankreas etwas ödematös. Nebenniere noch rein weiss, nicht verfettet. Œdeme so gut wie volkommen geschwunden. Urin von heller Farbe, enthält Epithelien, rothe Blutkörpchen, keine Cylinder.

Epikrise. *Alter Niereninfarkt mit secundärer Schrumpfniere und linksseitiger Herzhypertrophie.*

Dieser Fall steht durchaus nicht vereinzelt da, sondern ist bei den

Thieren, welche die Injection um mehrere Wochen überlebt haben, wiederholt beobachtet worden.

Mikroskopische Untersuchungen.

Die *Mikroskopische Untersuchung* der subacuten Fällen, ergiebt folgende Einzelheiten. Die Rindensubstanz der Niere ist histologisch fast normal; abgesehen von einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hyperaemie und einem geringen Eiweissniederschlag im Inneren der Tubuli, lässt sich keinerlei Epithel oder Gefässveränderung constatieren. Manchmal findet man Harnsäurecrystalle im Inneren der gewundenen Harncanälchen. Die Medullarsubstanz und die Papille sind der Sitz nekrotischer Herde (Fig. 1). Sie sind von einer entzündlichen hämorrhagischen Zone umgeben, welche eine Demarcationslinie bildet zwischen den nekrotischen Nierentheilen und der normal gebliebenen Rindensubstanz. Innerhalb dieser Demarcationslinie sind die Gefässe erweitert, manchmal geplatzt und von Blutextravasaten, welche sich in und zwischen den Harncanälchen ausbreiten, umgeben. Zahlreiche Leucocyten mit Kernfragmenten treten aus diesen Gefässen aus, um sich längs einer, selbst makroskopisch schon wahrnehmbaren Wellenlinie zu zerstreuen. Wenn man jenseits dieser Demarcationslinie sich dem Centrum der nekrotisierten Theile nähert, so wird man eine zunehmende Verminderung der Färbbarkeit der Kerne und Zellen, welche die Ausflussröhre auskleiden, constatieren. Die meisten dieser epithelialen Elemente zeigen die typischen Veränderungen der primären Nekrose. Das Protoplasma ist gleichmässig homogen oder feinkörnig und belädt sich mit Fetttröpfchen. Die Kerne zerfallen und verwandeln sich in kleine, kaum sichtbare Chromatinmassen (Karyorhexis, selten auch Pyknosis). Sehr häufig gehen diese Zellen auch eine fibrinöse Degeneration ein (Coagulationsnekrose); sie lösen sich alsdann von der Kanälchenwand ab, fallen ins Innere der Tubuli, um dort in einem Fibrinnetz wirkliche cellulo-fibrinöse Cylinder zu bilden. In anderen Partien enthalten die Tubuli recti Hyalincylinder, sowie zahlreiche Harnsäure-Crystalle. An diesem nekrotischen Vorgange nimmt selbst das interstitielle Bindegewebe theil, wenn auch in geringerem Maasse. Diese Zellelemente färben sich nicht mehr. Das interstitielle Bindgewebe scheint geschwollen, oedematös. Oft findet man in diesem Gewebe polynucleäre mehr oder weniger degenerierte Elemente, sowie fibrinöse Exsudate und besonders häufig hämorrhagische Herde. Nicht selten ist auch eine verschieden grosse Menge braunen Pigments nachweisbar, welches sich besonders in der hämorrhagischen Zone angehäuft hat, ferner (wie zum

Zeichen der eintretenden Regeneration) zahlreiche karyokinetische Figuren in der Grenzregion.

Diese Veränderungen, die gleichsam eine relativ acut verlaufende Nierenpapillen-Nekrose kennzeichnen, werden immer deutlicher, je mehr man sich der Spitze der Nierenpapille nähert. Es kommen Fälle vor, in denen die Nekrose sich ausschliesslich, hier in dieser Partie localisiert, so ausschliessich, dass man einen richtigen nekrotischen Pfropf sieht, der einen Theil, oder auch die gesammten Ausflussröhren an ihrem äussersten Ende verstopft.

In den mehr chronisch ablaufenden Fällen variieren sich die Veränderungen in mancher Hinsicht. Hier konnte ich besonders bei Meerschweinchen, in den nekrotisierten Theilen der Nierenpapille eine Kalkinfiltration beobachten. Die mit Hämatoxylin sich blauschwarz färbenden Kalkablagerungen fanden sich meist in der Zwischenschicht, welche die tubuli recti von einander trennt; aber es kam auch vor, dass sie sich bis in das diese tubuli auskleidende Epithel erstreckten.

Man kann, und hierauf möchte ich ganz besonders aufmerksam machen, bei solchen Versuchsthieren (beim Kaninchen, bei Mäusen, besonders jedoch bei der Ziege), die erst längere Zeit nach den Einspritzungen eingingen, Veränderungen nachweisen, welche in gewisser Hinsicht an die *sklerotische oder atrophische Niere* erinnern. So habe ich bei einem Kaninchen das erst 11 Tage nach der Intoxication getödtet wurde, eine secundäre Erweiterung der Tubuli contorti, welche durch die Verstopfung der vollständig nekrotisierten Ductus papillares herbeigeführt war, gefunden. Diese Erweiterung war inselförmig und bot insofern das Bild einer secundäre Cystenniere, als die erweiterten Canälchen wahre Cysten bildeten, die mit einer dünnen Schicht Flachepithelien ausgekleidet waren. In solchen Fällen hatte eine leichte Bindegewebswucherung stattgehabt.

Bei Ziegen, denen zu wiederholten Malen Vinylamin eingespritzt worden war, und welche erst im Verlauf von meheren Monaten eingingen, während welcher Zeit sie alle Anzeichen einer Nierensklerose (Polyurie, leichte Albuminurie) aufwiesen, ergab der Sectionsbefund eine deutlich sichtbare sklerotische Veränderung, die ihren Sitz in der Niere hatte. In Schnitten von solchen Nieren (Fig. 3) findet man, dass die nekrotische Papille in bindegewebiger Umwandlung begriffen ist, und dass die Peripherie dieser Nekrose von einer dicken fibrösen Kapsel eingeschlossen ist. Von dieser Kapsel gehen dünne Bindegewebsstränge aus, welche, nach allen Richtungen hin die übrigen Theile der Niere durchziehend, bis in die Cortex gelangen und hier die cystisch gewordenen, erweiterten



Tubuli contorti von einander trennen. Es handelt sich hier am eine *secundäre Nierensclerose.*

Der *uro-excretorische Apparat* ist vom Nierenbecken bis zum Urethra schwer geschädigt. Neben diffuser intra-und subepithelialer Hämorrhagie, die man hier überall findet, stösst man besonders in der Harnblase auf Geschwüre, auf deren Grunde entweder gar kein Epithel mehr zu finden ist, oder wo das submuköse Gewebe stark mit degenerierten Leucocyten durchsetzt ist (Fig. 4). Fast die ganze Blasenwand, einschliesslich des subperitonealen Gewebes, ist der Sitz einer diffusen fibrinösen Exsudation. Nicht selten entdeckt man inmitten eines solchen Exsudates, sowie auch unmittelbar unter dem durch das Geschwür nekrotisierten Grunde, Gefässe, die durch Leucocytenthromben verstopft sind, und deren Wandung mehr oder minder abgestorben ist. Diese Harnblasengeschwüre bilden nicht selten die Eingangspforten für Microben (Gram-färbbare Bacillen und Coccen), die dann secundär zur Infection der Blase führen. Man sieht dann diese Microben das nekrotische Gewebe, welches den Geschwürsgrund bildet, durchdringen und sich auf den intramusculären und subperitonealen Lymphwegen verbreiten.

Um noch einmal das Resultat unserer Untersuchungen zusammen zu fassen: *Das Vinylamin ist also ein Gift, welches bei Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Hund und Ziege characteristische Veränderungen hervorruft, bestehend in einer einfachen oder von Hämorrhagie begleiteten Nekrose, deren Sitz scharf begrenzt ist, nämlich in der Papille und der Medullarsubstanz der Niere. Nie wird dieses Gift die Nierenrinde angreifen; seine Wirkung bleibt stets auf die tiefer liegenden Partien des uro-poëtischen Apparates beschränkt, und erstreckt sich häufig bis auf die Urethra. Diese nekrotischen Schädigungen, welche ein Characteristicum der subakuten Intoxication sind, können in chronisch verlaufenden Fällen in einer sklerotischen Umwandlung oder in einer Kalkinfiltration endigen.*

Diese Thatsachen sind von hervorragendem Interesse. Zunächst geht daraus hervor, dass ein chemisch wohl definiertes Gift in einem Organ wie die Niere, Veränderungen in einem streng begrenztem Zellgebiet setzen kann, so das man dadurch die anatomisch zu demselben Organ gehörigen Elemente von einander unterscheiden kann. Ferner beweisen sie die Möglichkeit, dass sich durch ein rein chemisches Agens, secundär ein Schrumpfniere erzeugen lässt.

Diese durch Ehrlich kurz veröffentlichte Eigenschaft des Vinylamins, interessierte besonders Prof. Metschnikoff. Dieser Gelehrte wandte sich an Ehrlich mit der Bitte, ihm eine Quantität Vinylamin zu überlassen,

und beauftragte dann Dr Lindemann, in seinen Laboratorium, Untersuchungen über die toxische und speziell über die sklerotisierende Wirkung dieses Stoffes anzustellen. Die von Lindemann jüngst veröffentlichten Ergebnisse (1) seiner Untersuchungen stehen in strictem Gegensatz zu denen, die von Erlich und mir beobachtet wurden. Weit entfernt davon, die speciell die Nierenpapille schädigende Einwirkung des Vinylamin zu bestätigen, stellt er sogar eine ausschliesslich auf die Cortex sich beschränkende Veränderung fest, die in einer Wucherung des Endothels der Glomeruli, sowie in einer Schädigung des Epithels, wie man sie bei jeder banalen Nephritis findet, besteht.

Man könnte sich derartig von einander abweichende Resultate so einfacher Versuche, wie die Feststellung der histologischen Veränderungen, die dies oder jenes Gift nach sich zieht, kaum erklären, käme hier nicht auch noch die Dosirung, wie auch die leichte Zersetzbarkeit des Vinylamin in Betracht. Denn nicht einmal ein möglicher Unterschied in der chemischen Beschaffenheit des angewendeten Vinylamin kann als Grund so verschiedener Resultate angenommen werden, da der Rest dieses Präparates, welcher zu diesen Untersuchungen gedient hatte, an Professor Metschnikoff geschickt wurde. Der Grund is der, dass Lindemann, ohne vorher die Dosis genau festgestellt zu haben, die eine subakute Intoxication herbei zu führen im Stande ist, sich damit begnügte, theils eine akute Vergiftung, theils durch wiederholte Vinylamin-Injectionen eine langsam ablaufende Intoxication hervorzurufen. Beide Verfahren sind fehlerhaft; denn einerseits ist eine *akute* Intoxication niemals von einer Nierennekrose gefolgt, andererseits ist eine durch wiederholte Einspritzungen erzeugte Vergiftung nicht wirksam, wenn man nicht darauf bedacht ist, jedesmal eine *frische* Lösung zu verwenden. Denn das Vinylamin ist ein leicht zersetzlicher Körper; folglich verwendet man, wenn man diese letztere Sorgfalt ausser Acht lässt, nicht mehr Vinylamin zu den Injectionen, sondern irgend einen anderen, durch Zersetzung desselben entstandenen Körper. Dieser Fall trat wohl bei den Lindemann'schen Versuchen ein, und so erklärt sich auch genügend die auffallende Differenz unserer beiderseitigen Resultate.

Aber wie dem auch sein möge, meine Versuche stellen die specifisch auf einen bestimmtem Theil des uro-poëtischen Apparates beschränkte Wirkung des Vinylamin unangreifbar fest. Es handelt sich nur noch

(1) Lindemann : *Sur le mode d'action de certains poisons rénaux*. Annales de l'Institut Pasteur, XIII, No 2.



darum, den Mechanismus zu erklären, vermittels dessen dieser Körper eine so begrenzte Nekrose hervorzurufen im Stande ist.

Erstens könnte man annehmen, dass das dem Körper zugeführte Vinylamin sich nur in der Nierenpapille oder höchstens noch in den benachbarten Theilen der Medullarsubstanz ausscheidet, dass es folglich nur jenen Zellelemente schädigt, die in directen Contact mit ihm treten : also das Epithel der tiefer gelegenen Partien. Diese Hypothese wird hinfällig, wenn man in Betracht zieht, dass besonders beim Meerschweinchen grade die Spitze der Papille der Sitz der primären Schädigung ist, und dass nicht grade das die Ductus papillares auskleidende Cylinderepithel mit so specifisch secernierenden Fähigkeiten ausgestattet sein kann.

Eine zweite Hypothese wäre folgende : Die elective Einwirkung des Vinylamin könnte nach der Theorie LUDWIG's, eine Folgeerscheinung der Concentration des Urins sein. Das Vinylamin scheidet sich in den Glomeruli und den Tubuli contorti aus und dringt mit dem Urin in die Nierenrinde ein. In dieser Region enthielte dann der Urin nur eine beschränkte Menge von Vinylamin. Nimmt man nun an, dass eine Flüssigkeitsresorption sich längs der Harncanälchen vollziehe, so folgt daraus, dass der Urin, je mehr er sich der Nierenpapille nähert, um so gesättigter mit Vinylamin werden muss. Giebt man nun noch, *a priori*, zu, dass eine bestimmte Concentration mit Vinylamin nötig sei, um den Urin nekrotisierend auf die Zellelemente (ohne Unterschied ihrer Lage) zu machen, so folgt daraus, dass dasjenige Epithel am meisten der nekrotisierenden Schädigung ausgesetzt sein wird, welches mit dem vinylaminhaltigsten Urin in Contact kommt, d. h. das die Ausflussröhren auskleidende Epithel. — Dagegen lässt sich einwenden, dass wenn diese Hypothese sich bewahrheitete, sie sich von viel umfassender Tragweite erweisen müsste. Dann müssten die Mehrzal der nierenschädigenden Gifte, ihre Hauptwirkung nicht auf die Rinde, sondern auf die Papille entfalten.

Es ist daher viel wahrscheinlicher, dass die specifische Wirkung des Vinylamin auf die Epithelien der geraden Harnkanälchen, resp. der Blase, darauf beruht, dass die Epithelien eine ganz besondere Affinität zu demselben besitzen, die möglicher Weise auf eine directe Anlagerung des Vinylamin an das Protoplasma der Zellen zurückzuführen sein würde. Auf jeden Fall werden wir annehmen müssen, dass die Zellen der geraden Harnkanälchen in dieser rein chemischen Beziehung sich von den gewundenen Harnkanälchen unterscheiden. Bei der verschiedenen physiologischen Function der Zellen, kann dies nicht wunderbar erscheinen.

Wenn es wahr ist, dass die elective Verwandtschaft des Vinylamin

zu bestimmten Zellengebieten des uro-poëtischen Apparats und dessen characteristisch nekrotisierende Wirkung gewissermaassen eine Function seiner chemischen Zusammensetzung ist, so dürfte eine Analyse der Constitution dieses Giftes nicht uninteressant sein, um vermöge ihrer festzustellen, welche Atomgruppe den wahren Grund der nekrotisierenden Function ausmacht.

Derartige Analysen anderer Gifte sind in letzter Zeit von verschiedenen Seiten angestellt worden, und man hat neuerdings functionelle Gruppen kennen gelernt, deren Anwesenheit, beziehungsweise deren Anordnung im Molekül, diesem Molekül einen besonderen toxischen oder therapeutischen Character verleiht (z. B. anaesthesiophore Function des Benzoylrestes, hypnophore Wirkung der Aethylgruppe, etc.).

Was das Vinylamin ($CH_2=CH\text{-}NH_2$) betrifft, so kann man die Frage aufwerfen, ob die nekrotisierende und toxische Action nicht von der doppelten Bindung herrührt, welche die CH^2-Gruppe an die $CH\text{-}NH_2$-Gruppe bindet, mit anderen Worten an die characteristische Gruppe $C=CH\text{-}NH_2$.

Um die Frage zu entscheiden, habe ich ein höheres Homologon des Vinylamin, das *Allylamin* und sein Isomeres, das *Isoallylamin*, untersucht. Von diesen beiden Substanzen wissen wir, dass das Isoallylamin wie das Vinylamin schöne Papillennekrose hervorruft. Wenn man Ziegen (0,01 pro Kilo), Hunden (0,03 pro Kilo), Meerschweinchen (0,04 pro Kilo), Mäusen (0,05 pro Kilo) Isoallylamin injiciert, so erzeugt man in den meisten Fällen Papillenveränderungen, die sich von den mittels Vinylamin hervorgerufenen nur dadurch unterscheiden, dass sie ausgedehntere Entzündungen, die auch wohl in Sklerose übergehen können, aufweisen. Im Gegensatz dazu ist das Allylamin durchaus ohne Wirkung. Wenn man ausserdem die Formel des Allylamin ($CH_2=CH\text{-}CH_2\text{-}NH_2$, vinyliertes Methylamin) mit derjenigen des Isoallylamins ($CH_3\text{-}CH=CH\text{-}NH_2$ methyliertes Vinylamin) vergleicht, so sieht man, dass das Letztere die Gruppe $C=CH\text{-}NH_2$ hat, während sie dem Allylamin fehlt. Hieraus ergiebt sich deutlich, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein dieser Gruppe und den nekrotisierenden Eigenschaften dieser Gifte bestehen muss.

Diese Schlussfolgerung veranlasste Professor Ehrlich und mich, mit ***Camphenamin*** Versuche anzustellen. Das Vinylamin der Camphengruppe hat folgende Formel :

$$C_8H_{14}\left\langle\begin{matrix} C-NH_2 \\ \| \\ CH \end{matrix}\right.$$

Hergestellt wurde es von DUDEN und MACINTYRE(1) mittels Amidoborneol

$$C_8H_{14}\langle\begin{array}{l}CH-NH_2\\ |\\ CH-OH\end{array}$$

und Phosphorpentachlorid; man erhält das m-Chlorcamphenamin, das mit NaOH die Vinylbase, das Camphenamin ergiebt. Das von uns angewendete salzsaure Salz ist ein weisses, im Wasser sehr leicht lösliches Pulver.

Wurde von diesem Körper einem Kaninchen eine Dosis von 0,45 Gr. pro Kilo gegeben, so setzte man damit eine rapide Intoxication. 3 bis 5 Minuten nach der Einspritzung tritt heftiges Zittern auf; das Thier zeigt grosse Erregung, Lähmungen treten ein, und intermittierende Krämpfe sind zu constatieren. In der zweiten Stunde werden die Krampfanfälle immer continuirlicher und sind von Athmungsstörungen und leichtem Nystagmus begleitet. Darauf erfolgt nach 2 Stunden 30' Coma und Tod. Der Sectionsbefund ergiebt, dass weder in der Niere, noch in anderen Organen *irgend welche Veränderung* zu finden sind. 0,02 bis 0,3 Gr. pro Kilo wirken beim Kaninchen noch nicht tötlich, sondern erzeugen nur mehr oder minder schwere nervöse Erscheinungen, von denen die Thiere sich wieder erholen. Tötet man späterhin solche Thiere, oder auch solche, denen man wiederholentlich Camphenamin injiciert hat, so findet man auch dann keinerlei sichtbare Veränderungen der Organe.

Aus Obigem ersieht man, erstens, dass das Camphenamin im Gegensatz zu dem Vinylamin ein fast augenblicklich wirkendes Gift ist, dessen Wirkung keine Incubationsperiode vorausgeht. Zweitens sind die durch dasselbe verursachten Störungen rein nervöser Natur. Und wenn man die molekulare Constitution des Giftes prüft, so sieht man, dass die Gruppe $C = CH\text{-}NH_2$ vorhanden, aber eng an einen grossen kohlenstoffhaltigen Complex an den Campherkern gebunden ist. Möglicherweise verhindert die Gegenwart dieses Kernes die Gruppe $C = CH\text{-}NH_2$, ihren nekrotisierenden Einflus auszuüben. Jedenfalls muss man, um die Verschiedenheit zwischen der Wirkung des Vinylamin und der des Camphenamin zu erklären, an erster Stelle die molekulare Grösse des letzteren Componenten, an zweiter Stelle die Stabilität und Beständigkeit seiner Salze berücksichtigen. Es sei auch daran erinnert dass nach den bekannten Untersuchungen von HEYMANS, die Wirkung der aromatischen Cyanverbindungen eine ganz andere ist, als diejenige der aliphatischen.

---

(1) DUDEN und MACINTYRE: *Ueber das Vinylamin der Camphengruppe.* Berichte der chem. Gesellsch., XXXIII, u. LIEBIG's Annalen der Chem. 313 Bd.

Die Untersuchungen über das Vinylamin haben, ganz abgesehen von ihrer biologischen Bedeutung, ein speciell chemisches Interesse. Man weiss, dass das Vinylamin eine Isomere des *Aethylenimin* ist

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \Big\rangle NH\,;$$

beide Körper haben in der That die gleiche procentische Zusammensetzung. Und dennoch ist das, was man nach LADENBURG und ABEL (1) unter dem Namen Aethylenimin oder Iminaethan versteht, nach MAYERT und SCHMIDT (2) nichts anderes als das *Piperazin*. Das wirkliche Aethylenimin existiert garnicht. MARCKWALD sucht das GABRIEL'sche Vinylamin mit dem Aethylenimin zu identifizieren, indem er dem von GABRIEL gewonnenen Körper ($CH_2 = CH\text{-}NH_2$) folgende Formel zuschreibt :

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \Big\rangle NH$$

deren Constitution einen Ring zeigt. Wir haben uns, um Klarheit in diesen Streit über die chemische Constitution zu bringen, mit dem *Trimethylenimin*

$$\begin{matrix} & CH_2 & \\ CH_2 \langle & & \rangle NH \\ & CH_2 & \end{matrix}$$

beschäftigt, dessen Molekularanordnung von MARCKWALD sicher festgestellt ist (3). Wäre die Constitution, welche MARCKWALD dem Vinylamin zuschreibt, richtig, so dürfte man annehmen, dass die höhere Homologe des hypothetischen Aethylenimins, das Trimethylenimin, Eigenschaften aufweisen müsste, die denen des Vinylamins ähnelten. Aber unsere Experimente haben das Gegentheil davon gezeigt. Wenn man von salzsaurem Trimethylenimin Kaninchen und Meerschweinchen Dosen von 0,45 gr. pro Kilo beibringt, so erzielt man *keine* toxische Wirkung. Ja, Mäuse vertragen davon bis 2,0 gr. pro Kilo und gehen erst zu Grunde, wenn man ihnen wenigstens, 2,21 pro Kilo injiciert. In diesem Falle zeigen sie nervöse Symptome, sowie Athmungsstörungen und sterben nach wenigen Minuten, ohne irgend welche Nierenveränderung zu erleiden. Hieraus ergiebt sich wohl deutlich genug, dass das Trimethylenimin, im Gegensatz

---

(1) Berichte d. chem. Gesellsch. XXI. I. pag. 758.

(2) Berichte d. chem. Gesellsch. XXIII. II. pag. 3718.

(3) Ich bin Herrn Professor MARCKWALD für die ausserordentlich liebenswürdige Ueberlassung der von ihm dargestellten Verbindung zu grossem Dank verpflichtet.

zum Vinylamin, ein schwach toxisch und garnicht nekrotisierend wirkender Körper ist.

Diese Verschiedenheit zwischen der Wirkung des Trimethylenimin (MARCKWALD's), und des Vinylamin resp. des Isoallylamin, lässt auf eine Verschiedenheit in ihrer chemischen Constitution schliessen, und das berechtigt uns, die dem C_2H_5N, von GABRIEL zugeschriebene Formel ($CH_2 = CH\text{-}NH_2$), und nicht die MARCKWALD'sche

$$\begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix} \!\! > NH$$

für die richtige zu halten. Es entscheidet also der toxikologische Versuch die Streitfrage über die Constitution des Vinylamin, ganz im Sinne GABRIEL's.

Auch die Constitution des *Neurins*, das von allen als Trimethylvinylammoniumhydroxyd aufgefast wird, spricht für die GABRIEL'sche Anschauung.

Wir kommen daher zum Schluss dass die schädigende, so eigenartige Wirkung des Vinylamin, möglicher Weise auf einer, unter Lösung der doppelten Bindung stattfindenden Verankerung des Vinylaminmoleküls an dem lebenden Protoplasma beruht. Auf diese Weise, kann man wohl die etwas auffällige Incubationsperiode und die scharf localisirte Wirkung des Vinylamin erklären.

Zum Schluss möchte ich nicht versäumen, Herrn Geheimrath EHRLICH für die liebenswürdige Anregung, sowie für seine wohlwollenden Rathschläge, mit denen er mir bei meinen Versuchen zur Seite stand, hier meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Frankfurt, 28 October 1900.

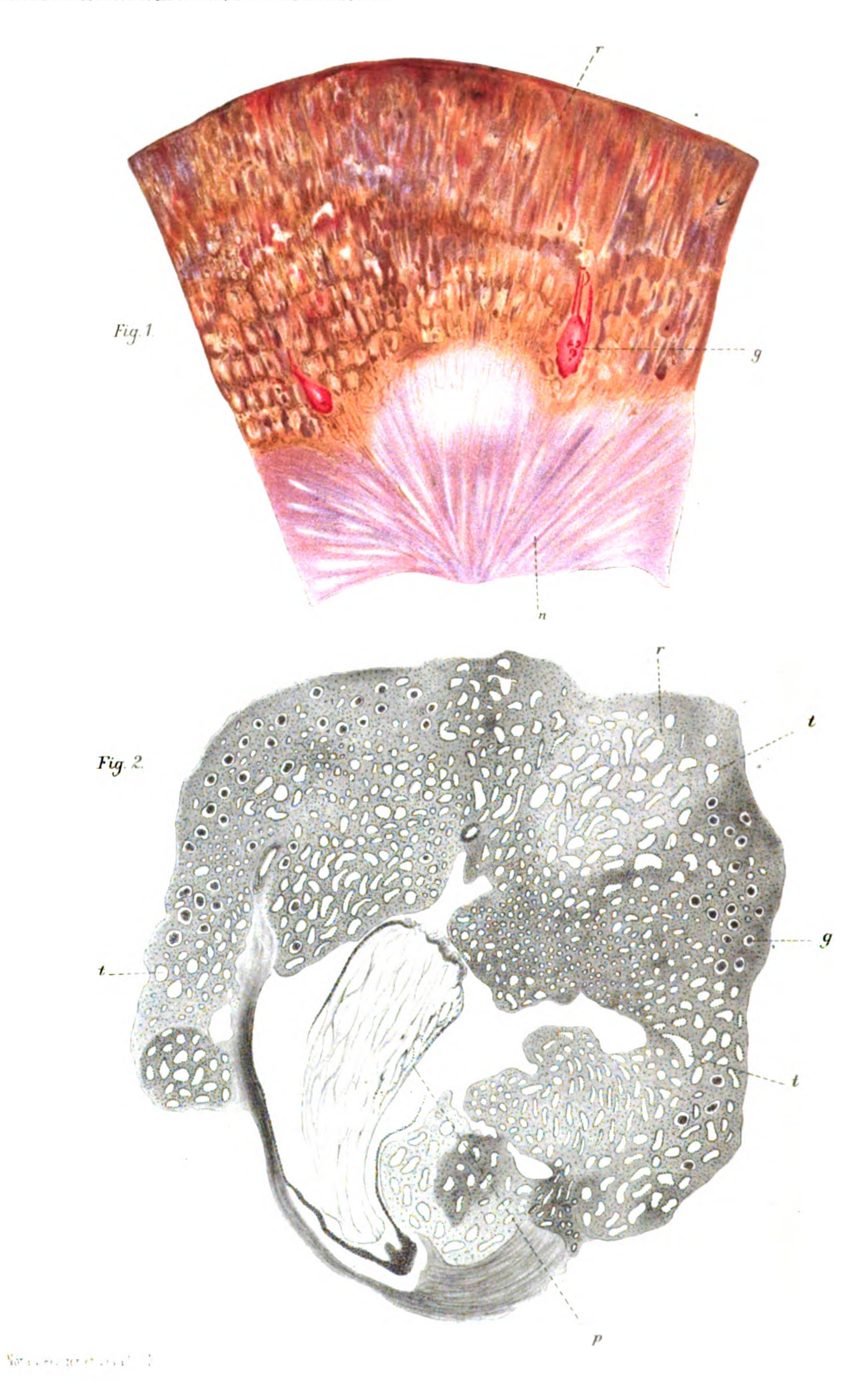
Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

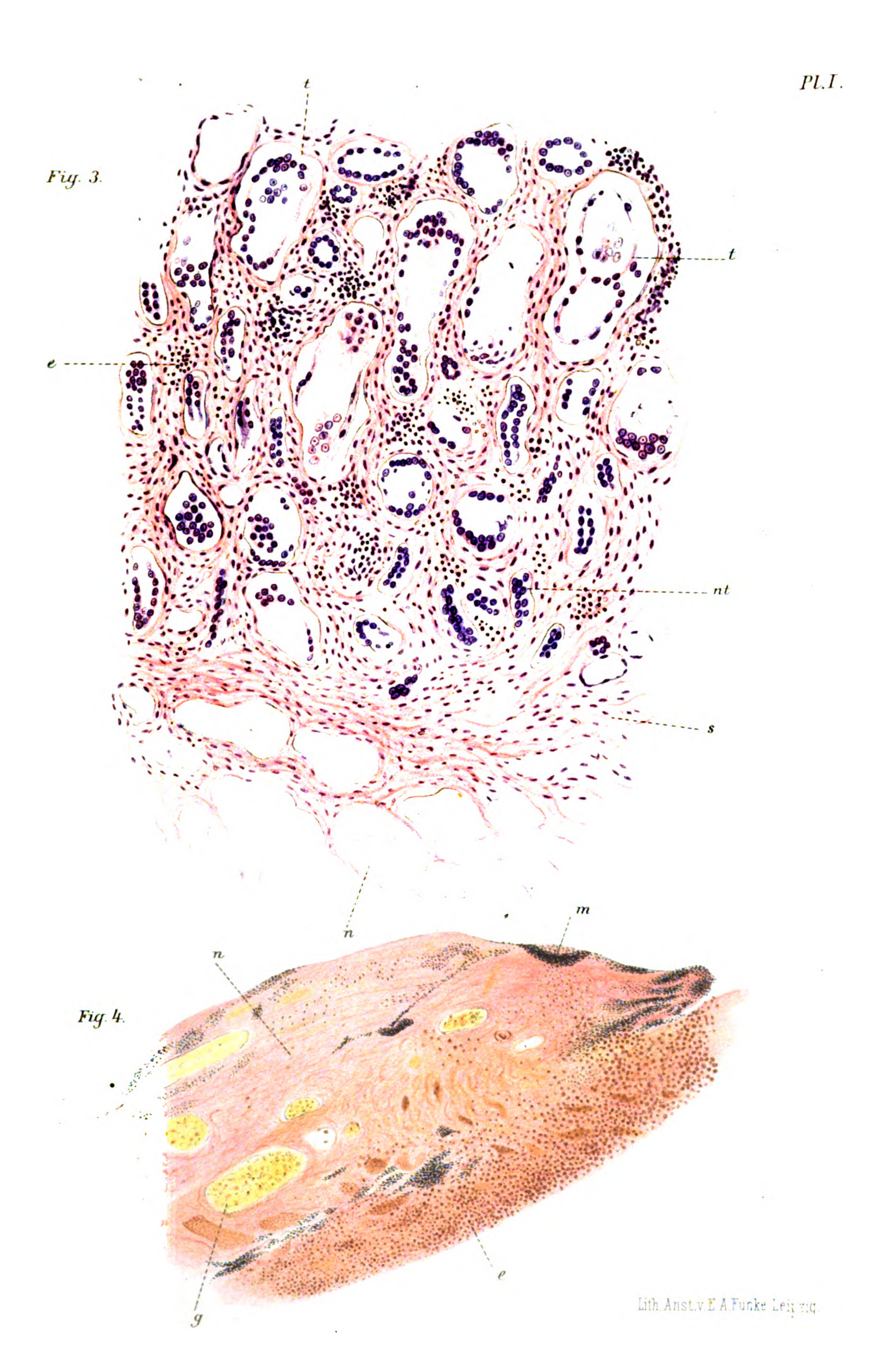
Fig. 1. — Niere eines am 5. Tage gestorbenen Kaninchens. Färbung mit Hämatoxylin Böhmer's und nach van Gieson. Lupenvergrösserung. Nekrose der Papille und eines Theiles der Marksubstanz (n.) Die Rindensubstanz (r.) zeigt secundäre Erweiterung der gewundenen Harnkanälchen. (g) Gefäss.

Fig. 2. — Schnitt durch die Niere einer weissen Maus. Chronische Vinylaminvergiftung. Färbung mit Haematoxylin-Eosin. Reichert Objektiv 2, Okular 1. (p) nekrotische Papille. (g) Glomerulus. (t) stark dilatierte gewundene Harnkanälchen. (r.) secundäre Bindegewebswucherung.

Fig. 3. — Niere einer an chronischer Vergiftung gestorbenen Ziege. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Reichert Objektiv 2, Okular 4. (t) grades Harnkanälchen mit Epithelablösung. (n t) flache, vielleicht neugebildete Harnkanälchen. (s) sklerotische Zone um die Papillennekrose (n) herum. (e) interstitielle Entzündung.

Fig. 4. — Harnblase eines am 5. Tage gestorbenen Kaninchens. Färbung nach Gram-van Gieson. Seibert Objektiv 2, Okular 1. (n) Geschwüre mit nekrotischen Gründe. (e) Entzündung des submukösen und intermuskulären Gewebes. (g) erweitertes Blutgefäss mit nekrotischer Wandung. (m) nach Gram gefärbte Bacillen.


Fig. 1.
r
g
n
Fig. 2.
r
t
t
g
t
p


Fig. 3.
t
t
e
nt
s
n
Fig. 4.
n
m
g
e
Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig.



AUS DEM PHARMACOLOGISCHEN INSTITUT ZU MARBURG.
(DIR. PROF. H. MEYER.)

Pharmacologische Untersuchungen über Anagyrin

VON

Dr OTTO LOEWI,
Assistent.

Anagyris foetida ist eine in den Mittelmeerländern wachsende Leguminose, deren Blätter in Griechenland unter dem Namen « Pseudosinameki » an Stelle von Sennesblättern als Purgirmittel dienen (1) (*). Frühere Untersucher (2) stellten aus den Samen ein wirksames Präparat dar, das sie als Alcaloid ansprachen, und Anagyrin nannten. Später gelang *Partheil* und *Spasski* (3) der Nachweis, dass dies Anagyrin des Handels (4) kein einheitliches Präparat ist sondern sich aus 2 Alcaloiden zusammensetzt. Das eine ist identisch mit Cytisin, wie es schon vordem aus Cytisusarten gewonnen war (5), das andere ist ein neues Alcaloid; die Entdecker gaben ihm den Namen *Anagyrin* und stellten fest, dass es sich vom Cytisin durch einen Mehrgehalt von C_4H_8 unterscheidet. Darauf hingerichteten Untersuchungen (6) ist es bisher nicht gelungen, die Alcaloide in einander überzuführen. Wir werden sehen, dass auch ihre pharmacologische Wirkung sehr verschieden ist.

Herr Professor ERNST SCHMIDT hatte die Güte, uns das bromwasserstoffsaure Salz zur Verfügung zu stellen. Dasselbe stellt schwach gelbgefärbte rhombische Tafeln mit abgestumpften Ecken dar. Sein Schmelzpunkt liegt über 235°. Es ist leicht wasserlöslich; die Lösung reagirt gegen Lacmus neutral.

Die Wirkung auf Kalt- und Warmblüter bedarf gesonderter Besprechung.

(*) Die kleinen Zahlen im Text beziehen sich auf das am Ende der Arbeit befindliche Litteraturverzeichnis.

I. — Wirkung beim Kaltblüter.

Die untere Grenze der Giftigkeit liegt für einen kräftigen Frosch bei 0,1 mgr. Die Verschiedenheit im zeitlichen Ablauf der Vergiftung ist der einzige Unterschied in der Wirkung verschieden grosser Dosen.

Versuch I.

17. XI. 1899. Esculenta ♀.

3 U. 56'. Injektion von 1 mgr. Anagyr. hydrobrom. in 1 % Lösung in den Bauchlymphsack.

3 U. 58'. Erträgt das Tier Rückenlage.

3 U. 59'. Sinkt der Kopf nach vorne. Vorderbeine ungeschickt und träge bewegt. Tiefe Atemzüge.

4 U. Liegt das Tier platt auf dem Bauch. Die Extremitäten sind schlaff und reagiren schwach auf Kneifen.

4 U. 5'. Ist die Lähmung vollständig. Das Herz schlägt noch.

Darnach führt Anagyrin zu einer allgemeinen Lähmung. Ueber deren Sitz zu entscheiden, wurde in weiteren Versuchen die arteria iliaca einer Seite nach Claude-Bernard unterbunden.

Versuch II.

16. I. 1900. Esculenta ♂.

12 U. 30'. Unterbindung der Arteria iliaca sinistra.

12 U. 35'. Injektion von 2 mgr. Anagyr. hydrobrom. in 1 % Lösung in den Bauchlymphsack.

12 U. 38'. Sinkt der Kopf nach vorne, der Sprung wird ungeschickt ausgeführt.

12 U. 40'. Erträgt das Tier Rückenlage; der Cornealreflex ist erhalten.

12 U. 44'. Wird Kneifen des Beines mit der Pincette beiderseits abgewehrt. Das Tier ist unfähig zu springen.

12 U. 58'. Ist der Cornealreflex erloschen; Kneifen des rechten Beines w. o. wird reaktionslos ertragen, links heftige Abwehrbewegungen. Direkter Muskelreiz (elektr. Strom) ist beiderseits wirksam.

Versuch III.

18. I. 1900. Esculenta ♀.

11 U. 25'. Unterbindung der Arteria iliaca dextra.

11 U. 26. Injektion von 5 mgr. Anagyr. hydrobrom. in 2 % Lösung in den Brustlymphsack.

11 U. 27'. Beginnt die Lähmung; das rechte Bein wird bei Berührung jedesmal angezogen.

11 U. 29'. Reagirt dasselbe Bein nicht mehr auf jede Berührung; das linke Bein reagirt gar nicht.

11 U. 37'. Reagirt das rechte Bein ganz schwach auf Kneifen mit der Pincette, au Betupfen mit Essigsäure gar nicht.

11 U. 52'. Reagirt das rechte Bein ganz schwach.

12 U. Nicht mehr auf starken elektrischen Reiz vom Rückenmark her. Die Musculatur ist überall direkt erregbar.

Aus den Versuchen geht hervor, dass es sich bei der Anagyrinwirkung um eine combinirte Lähmung handelt; zunächst werden die motorischen Nervenendapparate curareartig ergriffen; dann erstreckt sich die Lähmung weiter auf das Centralnervensystem.

Über die Beteiligung der Musculatur belehren folgende Versuche:

Versuch IV.

11. 6. 1900. Temporaria ♀.

5 U. 30′. Unterbindung der Arteria iliaca dextra.

5 U. 37′. Injektion von 1 mgr. Anagyrin in den Brustlymphsack.

5 U. 40′. Reizung mit dem Schlittenapparat.

Bei direkter Reizung des Beines R. A. 34, rechts: starke, links: schwache Reaktion.

5 U. 44′. Werden die Ischiadici beiderseits durchschnitten.

5 U. 46′. Bei Reizung des Ischiadicus R. A. 29, rechts: Tetanus, links: schwache Reaktion.

» » » Gastrocnemius R. A. 27: beiderseits gleich starke Zuckung.

6 U. 30′. » » » » R. A. 19: » » » »

7 U. » » » Ischiadicus R. A. 19: rechts: starke, links: keine »

Versuch V.

12. VI. 1900. Esculenta ♀.

11 U. Unterbindung der Arteria iliaca dextra.

11 U. 2′. Injection von 1 mgr. Anagyr. hydrobrom. in den Brustlymphsack.

3 U. Liegt bei direkter Reizung des Gastrocnemius mit dem Schlittenapparat die Zuckungsschwelle beiderseits bei R. A. 25.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass dem Anagyrin eine Muskelwirkung nicht zukommt. Auch der Ablauf der Einzelzuckung zeigt, wie auch besondere Versuche lehrten, keine Abweichung von der Norm.

Die Wirkung auf die Circulation zeige der folgende Versuch.

Versuch VI.

20. VI. 1900. Grosse Esculenta ♀.

12 U. 30′. Aufgebunden.

12 U. 35′. Wird das Herz freigelegt.

12 U. 36′. 20 kräftige Pulse.

12 U. 43′. 20 » »

12 U. 52′. Injektion von 1 mgr. Anagyrin hydrobrom. in den Bauchlymphsack.

12 U. 53′. Unruhe.

12 U. 56′. 15 Pulse. Die Contraction ist weniger kräftig.

12 U. 58′. 13 Pulse. Systolische Pausen.

1 U. 3′. 13 » » »

1 U. 10′. 13 » » »

1 U. 19′. 12 » » »

1 U. 14′—2 U. 12′. Wird das Herz mit befeuchtetem Fliesspapier bedeckt.

2 U. 14'. 12 Pulse.

6 U. 30'. 11 schwache Contraktionen.

Darnach führt Anagyrin beim Frosch zu einer Abnahme der Pulsfrequenz und Abschwächung der einzelnen Pulse. Letzteres geht klarer aus dem Verhalten des isolirten Herzens am WILLIAMS'schen Apparat hervor.

Versuch VII.

10. VI. 1900. Grosse Esculenta ♀.

Optimale Belastung 25 c.c.

Zeit	Zahl der Pulse in 30 Secunden	Pulsvolum in c.c. der ausgeworfenen Flüssigkeit	Bemerkungen
10 U. 32'	21	1,75	Speisung mit ALBANESE'scher Flüssigkeit.
10 U. 38'	20	2,0	
10 U. 44'	20	2,5	
10 U. 50'	20	2,5	
10 U. 53'			7,5 mg. Anagyr. 100 c.c. der Nährlösung zugesetzt.
10 U. 54'	20	2,4	
10 U. 56'	20	2,4	
10 U. 59'	20	2,4	
11 U. 5'	20	2,3	
11 U. 7'			5 mgr. Anagyr. 100 c.c. der Nährlösung zugesetzt.
11 U. 8'	20	1,6	Die Systole ist weniger vollkommen.
11 U. 11'	20	1,5	
11 U. 14'	18	1,5	
11 U. 16'	17	1,3	Andeutung diastolischer Pausen.
11 U. 20'	16	1,25	stärkere diastolische Pausen.
11 U. 26'	16	1,3	
11 U. 28'			Durchspülung mit frischer Nährlösung.
11 U. 37'	15	1,4	
12 U.	18	0,9	
12 U. 7'	17	0,8	
12 U. 8'			1 mgr. Atropinsulfur. 100 c.c. der Nährlösung zugesetzt.
12 U. 12'	18	0,4	
12 U. 20'	17	0,3	
12 U. 22'			4 gtt Physostigmin. muriat. 5 % 100 c.c. der Nährlösung zugesetzt.
12 U. 25'	17	0,3	
12 U. 33'	17	0,3	
12 U. 44'			20 mg. Anagyrin. 100 c.c. der Nährlösung zugesetzt.
12 U. 52'	16	0,4	

Die Abnahme der Pulsfrequenz ist demnach am isolirten Herzen unbedeutender als am Herzen in situ was vielleicht auf die abnormen Druckverhältnisse und die chemische Reizung durch die Nährflüssigkeit zurückzuführen ist. Da Atropin keine Änderung herbeiführt, so hängt die Frequenzabnahme nicht mit einer Reizung der Hemmungsapparate



zusammen, ist vielmehr auf Rechnung verminderter Reizbarkeit der motorischen Herzapparate zu setzen.

Deutlich ist die Abnahme des Pulsvolums. Sie beruht auf einer Lähmung des Herzmuskels, da direkte Muskelreize (Physostigmin) keine Besserung der Herzthätigkeit herbeiführen.

Bei sämtlichen Vergiftungsversuchen war aufgefallen, dass die Atmung der Frösche kurz nach der Injektion des Giftes sehr verstärkt wurde. Nach kurzer Zeit wurde sie aussetzend und krampfhaft. Eine Analyse dieser Wirkung wurde beim Warmblüter versucht.

II. — Wirkung beim Warmblüter.

Es wurden an Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Katzen Versuche angestellt.

a) Versuche am Kaninchen.

Versuch VIII.

15. I. 1900. Kaninchen, 1500 gr. schwer. Injektion von 10 mgr. Anagyrin. Subcutan wirkungslos.

Versuch IX.

17. I. 1900. Kaninchen, 1450 gr. schwer.

11 U. Subcutane Injektion von 30 mgr. Anagyrin.

12 U. Geringgradige Trägheit der Bewegungen. Vertiefte Atmung. Etwas Nachschleppen der Beine.

1 U. Völlig normaler Zustand.

Versuch X.

17. I. 1900. Kaninchen, 1550 gr. schwer.

11 U. 2'. Subcutane Injektion von 60 mgr. Anagyrin.

11 U. 5'. Leichte Unruhe.

11 U. 10'. Gesteigerte Unruhe; sehr verstärkte Atmung.

2 U. Tier ganz normal.

Versuch XI.

19. I. 1900. Bei einem Blutdruckversuch werden einem 2,1 kgr. schweren Kaninchen im Ganzen 120 mgr. subcutan injizirt. Das Tier blieb am Leben.

Darnach vertragen Kaninchen sehr grosse Dosen subcutan injizirten Giftes. Da mir davon nur eine beschränkte Menge zu Gebote stand, sah ich von der Feststellung der tötlichen Dose ab.

Wo überhaupt eine Wirkung eintrat, bezog sie sich auf die Atmung. Zum genaueren Studium derselben wurden Versuche am tracheotomirten Tier ausgeführt. Die Trachealcanäle, die sich peripher trichterförmig erweiterte, war durch einen Gummischlauch mit einer weiten gegabelten Glasröhre verbunden, deren eines Ende frei endigte, während das andre in



eine 5 liter Flasche mündete. Diese war mit dem MAREY'schen Tambour verbunden. Es wurde am LUDWIG-BALTZAR'schen Kymographion geschrieben, die Zeit wurde durch ein JACQUET'sches Chronoscop registrirt. Wurde nicht geschrieben, so atmete das Tier nur durch die frei endende Glasröhre. Diese wurde durch Fingerdruck verschlossen, wenn aufgezeichnet wurde. Das Verbindungsstück zwischen Trachealcanüle und Flasche war 15 cm. lang und sehr weit, so dass das Tier ohne Behinderung atmete und mit guter Luft aus der Flasche gespeist wurde. Bei langen und engen Verbindungsstücken tritt leicht der Fall ein, dass es zu einer Luftstauung kommt, sodass das Tier die eben ausgeatmete Luft wieder inspirirt. Die Flasche wurde alle 5 Minuten bis zum Rand mit Wasser gefüllt und wieder auslaufen gelassen.

Bei vielen Versuchen wurde die Tracheotomie umgangen, indem das Tier eine luftdicht umschliessende Schnauzkappe aus Blech erhielt. Sie war am Boden durchlocht und trug ein Ansatzrohr, das durch einen Gummischlauch mit dem eben beschriebenen ⊥ Rohr verbunden war.

In einigen Versuchen wurde gleichzeitig der Blutdruck durch HÜRTHLE's Tonograph oder durch Quecksilbermanometer geschrieben. In keinem einzigen Fall wurde eine Beeinflussung des Blutdrucks beobachtet. Ich sehe daher von der Wiedergabe der Zahlen ab.

Versuch XII.

3. V. 1900. Kaninchen, 2600 gr. schwer. 2 gr. Urethan. Tracheotomie. Venencanüle.

Zeit	Frequenz (1)	Curvenhöhe (2)	Bemerkungen
4 U. 27'	10	11	
4 U. 30'	10	12	
4 U. 50'	9	11,5	
5 U.			5 mgr. Anagyrin. intravenös.
5 U. 1'	9	14	
5 U. 2'	9,5	14	
5 U. 5'	9	13	
5 U. 13'	9	12	
5 U. 15'			10 mgr. Anagyrin. intravenös.
5 U. 16'	10	14,5	
5 U. 17'	9	13	
5 U. 40'	10	12	
5 U. 57'			10 mgr. Anagyrin. intravenös.
5 U. 58'	10	15	
6 U	9	13,5	
6 U. 10'	10	12	
6 U. 12'			20 mgr. Anagyrin. intravenös.
6 U. 13'	9	14,5	
6 U. 15'	10	13,5	
6 U. 22'	10	13,5	
6 U. 40'	10	12,5	

(1) In 10 Secunden.

(2) Gemessen mit dem Cirkel; Angabe in m.m.

Versuch XIII.

16. I. 1900. Kaninchen, 2,1 kgr. Maulkorbatmung. 2 gr. Urethan. Venencanüle.

Zeit	Frequenz (1)	Curvenhöhe (2)	Bemerkungen
4 U. 7'	10	13	
4 U. 12'	11	13	
4 U. 13'			20 mgr. Anagyrin. intravenös.
4 U. 15'	10	15	
4 U. 17'	11	15,5	
4 U. 20'	9	13	
4 U. 21'			20 mgr. Anagyrin. intravenös.
4 U. 22'	11	16	
4 U. 25'	10	15	
4 U. 27'			doppelseitige Vagotomie.
4 U. 28'	4	13	
4 U. 32'	4	13	
4 U. 33'			20 mgr. Anagyrin intravenös.
4 U. 35'			Krämpfe; Atemstillstand; Herz schlägt weiter.

Versuch XIV.

8. V. 1900. Kaninchen, 2,3 kgr. Urethan 2 gr. Tracheotomie. Venencanüle.

Zeit	Frequenz (1)	Curvenhöhe (2)	Bemerkungen
6 U. 24'	13	16	
6 U. 34'	13	16	
6 U. 35'	13	16	
6 U. 36'			30 mgr. Anagyrin.
6 U. 37'	9	14,5	Pausen auf der Höhe des Inspiriums.
6 U. 38'	9	14	
6 U. 39'	10	15	
6 U. 42'	12	16	
6 U. 52'	13	15,5	
7 U. 3'	14	16	
7 U. 4'			30 mgr. Anagyrin.
7 U. 6'	8	13	Pausen auf der Höhe des Inspiriums.
7 U. 7'	5,5	13	
7 U. 8'	6	13	
7 U. 18'	12	15,5	
7 U. 20'	12	16	
7 U. 25'			30 mgr. Anagyrin; Atemstillstand.

Aus den Versuchen geht hervor, das dem Anagyrin eine besondere Wirkung auf die Atmung zukommt. Bei kleineren Dosen wird ohne Beeinflussung der Frequenz der einzelne Atemzug vergrössert, bei grösseren verkleinert bis zum Atemstillstand. Gleichzeitig wird dabei die Frequenz verringert. Mitunter ist eine Wirkung nicht zu beobachten; dies ist der Fall bei Dosen, die zwischen der erregenden und der lähmenden liegen.

Der Einfluss auf die Atmung wurde weiter in Versuchen festgestellt, wobei die Tiere in einen DRESER'schen Spirometer (7) atmeten. Die für die Grösse des Atemvolums erhaltenen Werte besitzen zwar keine absolute Gültigkeit; denn das Wasser bietet der durchstreifenden Luft grossen

(1) In 10 Secunden.

(2) Gemessen mit dem Cirkel; Angabe in m.m.

Widerstand, sodass die Atmung verlangsamt und verstärkt wird. Immerhin erhalten wir brauchbare Vergleichswerte.

Versuch XV.

18. I. 1900. Kaninchen, 2150 gr. schwer. 2 gr. Urethan.

Zeit	Frequenz in 30 Secunden	Volum von 1 Atemzuge (1)	Atemeffect (2)	Bemerkungen
11 U. 41′	40	9,5	380	
11 U. 47′	41	9,5	389,5	
11 U. 50′	41	9,0	369	
11 U. 54′	43	8,5	365,5	
12 U.	40	9,5	380	
12 U. 2′				7 mgr. Anagyrin.
12 U. 7′	40	14,5	580	
12 U. 9′		13,5		
12 U. 10′		13,5		
12 U. 12′		13,5		
12 U. 14′	42	12,0	504	
12 U. 16′		15,0		
12 U. 18′		10,0		
12 U. 20′	42	12,5	525	
12 U. 22′		11,0		
12 U. 25′		12,0		
12 U. 26′				6 mgr. Anagyrin.
12 U. 29′		13,5		
12 U. 31′		15,0		
12 U. 33′		14,5		
12 U. 35′		16,5		
12 U. 39′	46	14,5	667	
12 U. 41′		15,0		
12 U. 48′		15,0		
1 U.	46	14,5	667	
1 U. 3′				6 mgr. Anagyrin.
1 U. 6′		15,0		
1 U. 11′		17,0		

In einem weiteren Versuch war die Wirkung viel weniger deutlich.

Versuch XVI.

20. I. 1900. Kaninchen, 2,3 kgr. schwer. 2,5 gr. Urethan.

Zeit	Frequenz in 30 Secunden	Volum 1 Atemzugs	Atemeffect	Bemerkungen
11 U. 40′	36	8,5	306	
11 U. 42′	36	8,5	306	
11 U. 48′	34	8,5	289	
11 U. 59′	38	8,0	304	
12 U. 5′	36	8,5	306	
12 U. 6′				8 mgr. Anagyrin. intravenös.
12 U. 9′	40	8,0	320	
12 U. 12′	40	10,0	400	
12 U. 15′	42	9,5	399	
12 U. 18′	42	8,5	357	
12 U. 20′				6 mgr. Anagyrin. intravenös.
12 U. 25′	42	8,5	357	
12 U. 30′	40	10,0	400	
12 U. 40′	40	8,0	320	
12 U. 47′				6 mgr. Anagyrin.
12 U. 50′	42	8,0	326	
12 U. 54′	40	8,0	320	

(1) Es wurden jedesmal 5 Atemzüge abgelesen.
(2) c.c. ausgeatmete Luft in 30 Secunden.



Ein weiterer Versuch zeige den Einfluss der Vagotomie auf den Ablauf der Respirationswirkung des Giftes.

Versuch XVII.

23. I. 1900. Kaninchen, 1,6 kgr. schwer. 1 gr. Urethan.

Zeit	Frequenz in 30 Secunden	Volum 1 Atemzugs	Atemeffect	Bemerkungen
5 U. 14'	48	7,0	336	
5 U. 18'	48	6,5	312	
5 U. 20'				Vagi beiderseits durchschnitten.
5 U. 23'	28	8,0	224	
5 U. 30'	26	9,5	247	
5 U. 37'	26	9,5	247	
5 U. 40'	24	8,5	204	
6 U. 8'	24	9	216	
6 U. 13'				10 mgr. Anagyrin.
6 U. 15'	26	11,5	299	
6 U. 18'	28	10,0	280	
6 U. 22'	26	9,5	247	

Darnach kommt auch nach Durchschneidung der Vagi die Wirkung des Anagyrin zum Ausdruck. Wir müssen demnach annehmen, dass sie in der Hauptsache durch Reizung des Respirationscentrum zu Stande kommt. Vielleicht sind auch die Vagusendigungen in der Lunge, wie beim Lobelin (7) im Sinn einer Lähmung beteiligt. Est ist allerdings nicht anzunehmen, da der Herzvagus in keiner Weise durch das Gift affizirt wird.

b) Versuch am Meerschweinchen.

20 mgr. subcutan injizirt sind wirkungslos.

c) Versuch am Hund.

12. III. 1900. Bei einen Hund von 6,2 kgr. (Schäferhund) trat nach subcutaner Injektion von 30 mgr nach 10 Minuten eine leichte Steigerung der Reflexerregbarkeit ein, die nach Verlauf von 2 Stunden abklang. Darnach war das Tier normal.

d) Versuch an der Katze.

Versuch XVIII.

13. III. 1900. Katze. 2 kgr. schwer.

11 U. 5'. Injektion von 30 mgr. Anagyrin subcutan.

11 U. 6'. Leckt; sitzt sehr still.

11 U. 15'. Nickhaut sinkt vor; Pupille ist verengt; schliesst öfters die Augen. Träge Bewegungen.

11 U. 20'. Würgbewegungen.

11 U. 25'. Leichtes Zittern; Atmung angestrengt.

Kneifen in den Schwanz wird lebhaft abgewehrt.

11 U. 35'. Legt sich auf den Boden; rutscht aus; Atmung mühsam, sehr vertieft.



11 U. 40'. Kneifen in den Schwanz schwach abgewehrt.
11 U. 50'. Fällt auf die Seite.
12 U. Vergeblicher Versuch sich fortzubewegen, Kopf wird gehoben. Miauen.
12 U. 5'. Etwas freiere Bewegungen.
12 U. 30'. Völlige Erholung.

Darnach übt das Gift auch auf die Respiration der Katze eine starke Wirkung aus.

Versuch XIX.

13. III. 1900. Dieselbe Katze erhält.
5 U. 30' Nachmittags 2 gr. Urethan.
6 U. Aufgebunden. Trachealcanüle, Venencanüle, Arteriencanüle (Blutdruck).
6 U. 12'. Intravenöse Injection von 10 mgr. Anagyrin.

Darnach starke Vergrösserung der einzelnen Atemzüge ohne Frequenzänderung. Blutdruck unverändert.

6 U. 25'. Ist die Wirkung abgeklungen.
6 U. 27'. Injection weiterer 10 mgr.

Darnach tritt Atemstillstand ein; nach kurzem Anstieg (Erstickung) sinkt der Blutdruck zur Abcisse.

6 U. 29'. Exitus letalis.

Die Katze verhält sich also dem Gift gegenüber wie das Kaninchen. In einem weiteren Versuch wurde die Verstärkung der Atmung auch nach Durchschneidung der Vagi beobachtet, sodass auch hier auf centralen Angriff geschlossen werden muss.

Trat der Tod ein, so stand regelmässig die Atmung vor dem Herzen still. In einem Versuch an einer curarisirten und künstlich respirirten Katze trat selbst nach mehrmaliger Injektion von 20 mgr. intravenös nicht die geringste Änderung im Verhalten des Blutdrucks ein.

Aus den Versuchen geht hervor, dass die Wirkung von Anagyrin von der des Cytisin (8) in allen Punkten abweicht. Nach den Untersuchungen MARMÉ's kommt diesem in der Hauptsache eine strychninartige Wirkung zu; von dieser ist abgesehen von der geringgradigen Reflexsteigerung am Hund beim Anagyrin nicht die Rede. Hieraus erklären sich auch die von den vorliegenden ganz und gar abweichenden Ergebnisse, die die früheren Untersucher mit ihrem ebenfalls als Anagyrin bezeichneten, aber von dem vorliegenden ganz verschiedenen Mischpräparat gewonnen (9), und die hiernach zu berichtigen sind.

Versuchen wir dem Anagyrin unter den bekannten pharmacologischen Gruppen einen Platz anzuweisen, so dürften wir es am ehesten zu dem Lobelin in Beziehung bringen. Allerdings ist die Übereinstimmung in der Wirkung keine vollkommene.

Litteraturverzeichnis.

(1) KLOSTERMANN : Beiträge zur Kenntnis der Alcaloïde von Anagyris foetida. I. D. Marburg, 1898.

(2) E. HARDY und N. GALLOIS : Comptes rendus de la Soc. de biol. S. 391, 1885.

N. REALE : Cit. nach Ber. d. deutsch. chem. Ges. Ref. S. 137, 1888.

E. HARDY und N. GALLOIS : Cit. nach Ber. d. deutsch. chem. Ges. Ref. S. 735, 1888.

(3) PARTHEIL und SPASSKI : Apothekerzeitung N° 103, 1895.

(4) MERCK's Jahresbericht 1894.

(5) MARMÉ : Nachr. der Kgl. Ges. d. Wissenschaft zu Göttingen 1871.

(6) KLOSTERMANN : loc. cit.

J. M. LITTERSCHEID : J. D. Marburg, 1899.

— — Arch. der Pharmacie. Bd. 238, Heft 3, 1900.

s. a. E. SCHMIDT : ebd.

(7) DRESER : Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 26, 1889.

IMPENS : PFLÜGER's Arch. 78 Bd., 1899.

(8) MARMÉ : Nachr. der Kgl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen, 1887.

(9) BOCHEFONTAINE und GLEY : bei HARDY und GALLOIS s. d.

CONTREST : Rev. pharm. de la faculté de méd. de Paris 1891/92.

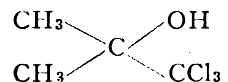
Marburg, October 1900.

Le Chlorétone

PAR

LE Dr E. IMPENS.

Un des derniers venus parmi les hypnotiques. Ce n'est pas pourtant un produit nouveau; il y a une dizaine d'années déjà que WILLGERODT l'obtint par condensation de l'acétone et du chloroforme en présence de soude caustique et lui attribua la composition suivante :



Cette formule permet de considérer l'acétone-chloroforme ou chlorétone comme un trichlore-pseudobutyle alcool. Il se présente sous deux modifications bien différentes : la première, résultante directe de la réaction réciproque des deux substances originaires, est liquide. C'est une huile bouillant vers 170°, douée de propriétés très toxiques et détruisant les matières organisées; mise en contacte avec l'eau, elle s'adjoint 1 $^1/_2$ molécule de cette dernière pour donner naissance à la seconde modification. Celle-ci est cristalisée, soluble à 0,8 % dans l'eau, possède une odeur camphrée caractéristique, fond, d'après WILLGERODT, à 97° et sublime facilement sans décomposition; de plus elle est très volatile, même à la température ordinaire. De ses solutions aqueuses, elle se dépose en entrainant une $^1/_2$ molécule d'eau de cristallisation et fond alors à 81°. Par distillation elle perd à nouveau cette quantité d'eau.

C'est sous cette forme que l'on chercha à utiliser en thérapeutique les propriétés somnifères du chlorétone, que l'analogie de sa constitution avec l'hydrate de chloral et ses alcoolats, devait naturellement porter à lui supposer.

WILLGERODT et GENIESER firent les premiers essais sur les animaux; les résultats de leurs expériences, très sommaires d'ailleurs, sont publiés dans le (Tageblatt der 57en Versammlung deutscher Naturforscher und

Aerzte zu Magdeburg, p. 304,) et peuvent se résumer ainsi : L'administration per os, chez un lapin de moyenne taille, d'un gramme de chlorétone produit instantanément une profonde narcose dont l'animal ne se réveille plus; une dose de 0,25 gr. amène un certain degré de torpeur, avec incoordination des mouvements. Cet état persiste quelques heures et est suivi d'un rétablissement complet.

Cette étude tout-à-fait rudimentaire fut reprise plus tard par Kossá (Ungar. Arch. für Medizin. Bd. III, p. 350, 1894-1895). L'auteur injecta 0,4 gr. de la substance en solution alcoolique, sous la peau, à des lapins de 1500 à 1600 gr. et observa une narcose profonde sans issue fatale; mais il trouva également qu'à dose certainement non exagérée, le chlorétone n'est pas sans effet délétère sur le cœur, la circulation générale et la respiration. Appliqué sur le cœur isolé de la grenouille, il produisit un arrêt plus ou moins rapide en systole; injecté dans la veine jugulaire d'un lapin de 1060 gr. à la dose de 0,3 gr., il amena la suspension des mouvements respiratoires et la chute de la pression sanguine à zéro. Administré sous la peau (0,4 gr.,) il fut suivi des mêmes effets, mais à un moindre degré; enfin son action fut accompagnée d'une baisse considérable de la température. Malgré ces résultats plutôt défavorables qui devaient incontestablement faire classer l'acétone-chloroforme parmi les substances toxiques et dangereuses, l'auteur hongrois en fit cependant l'essai chez l'homme. Il observa à la suite de l'ingestion de 0,8 à 1,30 gr. un effet hypnotique manifeste, sans qu'il fût à même de noter une action fâcheuse sur la fonction respiratoire et sur l'activité cardiaque. Le Dr Kuthy fit aussi quelques expériences cliniques relatées dans le Orvosi Hetilap.

Le chlorétone toutefois tomba par la suite dans un juste oubli, dont les Américains ont cherché récemment à le retirer, pour le prôner comme un médicament somnifère énergique et inoffensif. (Houghton and Aldrich. Chloreton. Journ. Amer. Med. Assoc. Sept. 29, 1899 — Physiological and artificial Sleep. The Poste-Graduate. May 1900 — Chloreton, Dr Freeman F. Ward Medicine VI, p. 662.) Les auteurs d'outre-mer exaltent particulièrement son peu d'action sur le cœur et sur la circulation et font grand état de ses propriétés anesthésiques.

A première vue il peut paraître étonnant de voir vanter l'innocuité d'un produit dont la toxicité énergique ressort clairement des essais de Kossá. Mais si l'on considère que la nature du chlorétone n'est pas encore bien définie, que la substance employée par l'auteur hongrois pouvait être impure et adultérée par de l'acétone-chloroforme liquide, on n'est pas en droit d'attribuer à priori au chlorétone purifié livré par Parke Davis & Co,

les effets toxiques du produit avec lequel furent entreprises les expériences que nous venons de relater.

Au point de vue pharmacologique, d'autre part, il semble cependant peu admissible que le chlorétone soit dépourvu des défauts et des dangers inhérents à ses congénères, tels que l'hydrate de chloral et les autres hypnotiques hautement chlorés de la série grasse.

Pour ces diverses raisons il s'imposait de faire une étude nouvelle et plus approfondie de ce médicament; avant de laisser l'emploi s'en étendre aveuglément dans la pratique médicale, il fallait absolument se rendre un compte exact du bien fondé des espérances qu'ont mises en lui ceux qui l'ont fait ressusciter.

La condition primordiale de ces recherches était naturellement celle de s'assurer de l'authenticité du produit avec lequel on allait s'y livrer. Le plus simple évidemment était de se servir du chlorétone de Parke Davis. La substance toutefois que j'ai employée dans mes expériences, ne provient pas de cette source; mais elle présente toutes les garanties de pureté que l'on en peut exiger(1). Un examen minutieux de ses propriétés physiques m'a prouvé sa parfaite identité avec le produit américain, dont je m'étais procuré un échantillon à cette intention. J'eus l'occasion à ce sujet, d'observer que le point de fusion de l'acétone-chloroforme, aussi bien celui de Parke Davis que le mien, n'est pas à 81°, mais bien à 76,5°.

L'identité du médicament établie, la première question à résoudre était celle de sa toxicité absolue et relative.

Les poissons se prêtent le mieux à ce genre d'essais; avec eux le dosage est le plus facile et le plus exact. Il suffit de les plonger dans une solution à concentration déterminée de la substance à étudier; l'absorption se fait très régulièrement par les branchies et la réaction est en général fort constante.

Voici maintenant les résultats aux quels j'arrivai avec le chlorétone :

1) Concentration 0,4 %. Le poisson meurt en 90 secondes.

2) Concentration 0,2 %. Le poisson est introduit dans la solution à 3 h. 42'.

A 3 h. 43'. Il se couche sur le flanc, narcose.

3 h. 43' 30''. La respiration disparait, la circulation, examinée au microscope, est faible et lente.

3 h. 58'. La circulation est presque nulle.

4 h. 5'. Mort.

(1) Les derniers essais de ce travail, cependant, ont été faits avec le produit de Parke Davis & C°.



3) Concentration 0,1 %. Introduit à 3 h. 47′ 30″.

3 h. 48′. Couché sur le flanc; narcose incomplète.
3 h. 49′. Narcose complète. Respiration faible.
3 h. 52′. Respiration nulle; circulation ralentie.
4 h. 14′. Circulation réduite à un minimum.
4 h. 24′. Mort.

4) Concentration 0,05 %. Introduit à 4 h. 26′.

4 h. 27′. Maintient difficilement son équilibre; respiration ralentie.
4 h. 28′. Couché sur le flanc; narcose; respiration faible.
4 h. 30′. Narcose complète; respiration rudimentaire; circulation ralentie.
4 h. 35′. Respiration nulle; circulation affaiblie et très lente.
4 h. 55′. Mort.

5) Concentration 0,025 %. Introduit à 4 h. 47′.

4 h. 48′ 30″. Vacille.
4 h. 50′ Se couche sur le côté; respiration ralentie.
4 h. 51′. Narcose complète.
5 h. Respiration très ralentie et moins ample. De temps à autre une inspiration profonde.
5 h. 11′. Respiration rudimentaire.
5 h. 15′. Respiration nulle; circulation encore assez bonne.
5 h. 55′. Circulation très lente.
6 h. Circulation presque nulle.
6 h. 30′. Mort.

6) Concentration 0,0166 %. 9 h. 4′. Introduit dans la solution.

9 h. 5′. Vacille.
9 h. 9′. Se maintient avec la plus grande peine en équilibre.
9 h. 10′. Narcose complète; est couché sur le flanc. La respiration est encore assez bonne.
9 h. 12′. Narcose complète; la respiration devient moins ample.
9 h. 45′. Respiration très lente, entrecoupée de longues pauses.
10 h. 23′. Respiration rudimentaire.
10 h. 30′. Respiration nulle; circulation ralentie.
10 h. 55′. Mort.

7) Concentration 0,0125 %. Introduit à 5 h. 3′.

5 h. 7′. Vacille.
5 h. 11′. Nage couché sur le flanc.
5 h. 15′. Narcose; respiration moyenne.
5 h. 44′. La narcose n'est pas complète; la respiration est très faible.
5 h. 55′. Circulation ralentie: narcose très imparfaite. Le lendemain le poisson présente encore de la torpeur. Mis à l'eau pure il se rétablit rapidement.

8) Concentration 0,00625 %. Introduit à 9 h. 7′.

9 h. 12′. Vacille.
9 h. 17′. Torpeur.
9 h. 23′. Tendance à se coucher.
9 h. 30′. Narcose légère et très incomplète; respiration ralentie et faible.

10 h. 5'. Même état de narcose imparfaite; quand on l'excite fortement, se met à nager.

10 h. 10'. Commence à se rétablir; nage spontanément.

10 h. 23'. Entièrement remis.

7) Concentration 0,005 %. Introduit à 10 h. 30'.

11 h. 55'. Il ne se produit aucun effet. Cette concentration est dépourvue de toute action hypnotique.

De ces expériences il apert à toute évidence que la dose efficace du chlorétone est fort rapprochée de la dose mortelle. En effet, nous voyons qu'une concentration de 0,00625 % est impuissante à fournir une narcose suffisante; il faut au moins 0,0125 %. Or une solution à 0,0166 % amène déjà la mort du poisson que l'on y place. La proportion entre la dose efficace et la dose létale est donc de *1 à 1,33*, de sorte que l'action somnifère ne peut être atteinte qu'au prix d'une intoxication grave, presque mortelle!

Il est également à remarquer que l'acétone-chloroforme atteint d'une façon constante et précoce la fonction respiratoire, même dans le cas de narcose incomplète; quant à l'activité cardiaque, paralysée à forte dose, elle paraît moins compromise à doses faibles et moyennes que la respiration.

Il eut été intéressant de faire des essais correspondants avec l'hydrate de chloral ; malheureusement, à cause de ses propriétés caustiques cette substance ne s'y prète pas.

Avec la grenouille, par contre, ces expériences comparatives sont facilement réalisables. Un seul obstacle se présentait seulement: le peu de solubilité du chlorétone. Toutefois il y avait moyen d'y obvier en n'employant que des grenouilles de faible poids.

La relation détaillée des divers essais me dispensera de longs commentaires.

1er Essai. Grenouille mâle de 29 gr. 9 h. 48'. Injection de 0,002 gr. de chlorétone : 0,000069 gr. par gramme de poids.

9 h. 57'. Torpeur.

10 h. Incoordination dans les mouvements.

10 h. 10'. Ces phénomènes s'atténuent déjà.

10 h. 15'. Retour à l'état normal.

2e Essai. Grenouille mâle de 34 gr.

10 h. 15'. Injection de 0,004 gr. de chlorétone: 0,0001175 gr. par gramme de poids.

10 h. 22'. Apathie et incoordination des mouvements.

10 h. 30'. Ne se relève que difficilement quand on l'a placée sur le dos. Les mouvements spontanés sont rares et maladroits.

10 h. 45'. Le même état persiste toujours.

11 h. 10'. La grenouille est entièrement remise.



3e Essai. Grenouille mâle de 30 gr.

11 h. 24′. Injection de 0,008 gr. de chlorétone : 0,00026 gr. par gramme de poids.
11 h. 27′. Incoordination ; se relève avec maladresse de la position dorsale.
11 h. 32′. Narcose ; repose sur le dos ; réflexes faibles et lents ; respiration nulle.
11 h. 35′. Narcose complète ; réflexes disparus ; circulation dans la membrane interdigitale, examinée au microscope, encore assez bonne ; vasodilatation légère.
11 h. 55′. Même état ; pouls 40 à la minute.
12 h. 14′. Les réflexes réapparaissent.
2 h. 50′. Les réflexes deviennent plus vifs.
4 h. 30′. Amélioration sensible ; quelques mouvements spontanés.
4 h. 50′. Mouvements plus fréquents ; la respiration est toujours nulle.
5 h. 10′. La respiration revient peu à peu.
5 h. 45′. Commence à sauter ; les mouvements sont encore très maladroits. La respiration est plus forte.
6 h. L'état se rapproche sensiblement de la normale. Lendemain : complètement rétablie.

4e Essai. Grenouille mâle de 29 gr.

4 h. 35′. Injection de 0,016 gr. de chlorétone : 0,000552 gr. par gramme de poids.
4 h. 40′. Mouvements spontanés rares et incoordonnés ; reste sur le dos quand on l'y met ; respiration nulle.
4 h. 45′. Réflexes lents et faibles ; circulation assez bonne ; légère vasodilatation.
4 h. 47′. Réflexes nuls ; narcose complète ; circulation ralentie ; forte vasodilatation ; pouls 19 à la minute.
5 h. 20′. Le pouls est visible dans les vaisseaux ; la circulation est faible.
6 h. Même état ; très forte vasodilatation ; courant sanguin lent. Lendemain au matin : remise entièrement.

5e Essai. Grenouille mâle de 22 gr.

11 h. 6′. Injection de 0,016 gr. de chlorétone : 0,000727 gr. par gramme de poids.
11 h. 8′. Respiration nulle ; se relève avec grande peine de la position dorsale ; mouvements spontanés rares et incoordonnés. Pouls 35 à la minute.
11 h. 10′. Narcose ; réflexes faibles ; respiration nulle.
11 h. 15′. Circulation lente ; vasodilatation très manifeste ; narcose complète.
11 h. 50′. La circulation devient très lente ; forte vasodilatation ; pouls 20 à la minute.
12 h. 5′. Pouls invisible ; le thorax est ouvert à ce moment et le cœur mis à nu ; il ne bat que faiblement et se remplit à peine ; les tissus sont gordés de sang.
4 h. 50′ et 6 h. Même état. Lendemain : le cœur bat plus énergiquement. Il est évident que la grenouille se serait rétablie.

6e Essai. Grenouille mâle de 20 gr.

9 h. 41′. Injection de 0,016 gr. de chlorétone : 0,0008 gr. par gramme de poids.
9 h. 44′. Apathie ; respiration faible ; réflexes lents et peu énergiques.
9 h. 45′. Reste dans la position dorsale ; respiration nulle ; réflexes faibles.
9 h. 46′. Narcose.



9 h. 59'. Narcose complète; réflexes nuls; circulation très lente; forte vasodilatation; pouls 10 à la minute.

10 h. 30'. Circulation invisible; mort apparente.

10 h. 35'. Ouverture du thorax; le cœur est trouvé arrêté en diastole. Les excitations extérieures ne produisent plus aucune réaction sur le ventricule.

7e Essai. Grenouille mâle de 13 gr.

9 h. 20'. Injection de 0,016 gr. de chlorétone : 0,00123 gr. par gramme de poids.

9 h. 24'. Respiration disparue; réflexes nuls; narcose complète; forte vasodilatation; circulation excessivement lènte.

9 h. 36'. Mort; arrêt du cœur en diastole.

A cause de la médiocre solubilité du chlorétone, nous sommes obligés de l'injecter dans le sac lymphatique de la grenouille, avec une grande quantité d'eau. Il s'en suit que la résorption du médicament ne se fait que lentement; aussi faut-il une dose relativement haute pour amener la narcose. En effet, la dose efficace est de 0,00026 gr. par gramme de poids; si nous admettons que le corps de la grenouille renferme 65 % de son poids d'eau, cela nous fait une concentration de 0,04 % de chlorétone, tandis que chez le poisson il suffit de 0,0125 %. Il en est de même pour la dose létale; elle est non seulement beaucoup plus élevée, mais, qui plus est, l'intervalle qui la sépare de la dose efficace est considérablement augmenté. Elle est de 0,0008 gr. par gramme de grenouille, ce qui revient à une concentration de 0,123 %, alors que la concentration mortelle pour le poisson est de 0,0166 %. Le quotient de toxicité est donc devenu $\frac{1}{3,7}$ au lieu de $\frac{1}{1,33}$.

Il est évident que la lenteur de la résorption permet à l'organisme de la grenouille d'éliminer une bonne partie du chlorétone au fur et à mesure de sa pénétration dans le sang. Il en résulte par conséquent une notable diminution de la toxicité.

Des expériences analogues à celles que nous venons de relater ont démontré que la dose efficace de l'hydrate de chloral est chez la grenouille de 0,0003125 gr. par gramme de poids, et que la dose létale est de 0,0009375 gr. Cette substance paraît donc être pour l'espèce animale en question, moins active et aussi toxique que le chlorétone. En effet la dose létale et la dose efficace sont également dans la proportion de *1 à 3*.

On ne peut pourtant se fier à ce résultat. Il est produit par l'énorme différence qui existe entre la solubilité du chlorétone et de l'hydrate de chloral; celui-ci est immédiatement résorbé après l'injection et inonde l'organisme, amenant ainsi l'effet complet que l'on peut attendre de la dose administrée. Si nous ne pouvons donc comparer la toxicité des deux



produits à la suite de ces essais, un fait cependant nous reste acquis : le chlorétone est certainement un hypnotique plus puissant que l'hydrate de chloral.

Les expériences entreprises sur le lapin nous permettront, ainsi que nous allons le voir, d'ajouter que le chlorétone est aussi infiniment plus dangereux.

Car chez les animaux à sang chaud la résorption est beaucoup plus active, et le peu de solubilité de l'acétone-chloroforme n'empêche plus sa pénétration rapide dans le sang. Ici la différence de solubilité n'entre plus en jeu; aussi les résultats obtenus sont-ils identiques à ceux que nous ont fournis les essais sur les poissons, attestant ainsi la grande valeur de ce genre d'expérimentation.

Avant de commencer les essais avec le chlorétone, il était absolument nécessaire de déterminer les doses efficace et létale de l'hydrate de chloral chez le lapin. Il n'existe dans toute la littérature pharmacologique aucune donnée exacte à ce sujet. Ce fait est d'autant plus extraordinaire qu'il y a peu de substances qui aient été aussi souvent étudiées que l'hydrate de chloral(1).

Expériences avec l'hydrate de chloral sur le lapin.

Dans la relation de ces essais il ne sera naturellement fait mention que des différents degrés de l'état d'hypnose atteints par l'animal à la suite de l'ingestion du médicament. Les autres phénomènes sont trop connus pour être reproduits ici.

1) Lapin de 3220 gr. Dose d'hydrate de chloral : 0,31 gr. par kilogr.

10 h. 55'. 1 gr. de substance dans 20 c.c. d'eau, per os.

11 h. 30'. Torpeur; l'animal se couche sur le côté et présente une certaine tendance à sommeiller.

11 h. 35'. à 12 h. Sommeille.

12 h. Se reveille.

2 h. 50'. Est entièrement rétabli.

2) Lapin de 3564 gr. Dose : 0,334 gr. par kilogr.

9 h. 25'. 1,19 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.

9 h. 35'. Torpeur; se laisse facilement hypnotiser.

9 h. 40'. Sommeille ; ne reste pas encore dans toutes les positions où on le place.

10 h. Dort légèrement. Conserve toute les positions qu'on lui donne.

10 h. 12'. Ne fait plus que sommeiller.

10 h. 15'. Se remue ; sommeille à peine.

10 h. 20'. Somnolence plus prononcée.

(1) WALTON a trouvé comme dose létale de l'hydrate de chloral, 1 gramme pour un lapin de 1500 grammes. Cette dose est évidemment trop faible; en injectant le médicament dans l'intestin, comme le fait cet auteur, on obtient une résorption beaucoup trop rapide, et un effet toxique exagéré. (Arch. für Exp. Path. und Pharm. Bd. XV, p. 425.)



10 h. 30'. Il n'y a plus que de la torpeur.

11 h. 43'. L'animal n'est que difficillement hypnotisable.

12 h. 30'. Réveil complet.

3) Lapin de 2322 gr. Dose : 0,334 gr. par kilogr.

10 h. 45'. 0,773 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.

11 h. 5'. Très hypnotisable.

11 h. 10'. Forte tendance à sommeiller. Reste dans toutes les positions qu'on lui donne.

11 h. 12'. à 11 h. 30'. Somnolence.

11 h. 35'. Sommeil léger. Ne réagit qu'à une forte excitation.

11 h. 40'. Sommeil assez profond ; les réflexes ne sont pas éteints. Réagit à peine, même aux plus fortes excitations.

12 h. Quelques mouvements.

12 h. 15'. Ne fait plus que sommeiller.

2 h. 50'. Réveillé.

4) Lapin de 3402 gr. Dose : 0,334 gr. par kilogr.

3 h. 26'. 1,14 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.

3 h. 37'. Hypnotisme facile. Torpeur ; forte tendance à sommeiller.

3 h. 40'. Sommeille.

3 h. 55'. Commence à dormir.

4 h. 5'. Dort légèrement.

4 h. 20'. Dort bien.

4 h. 30'. Sommeil assez profond : ne ressent plus les excitations ordinaires.

5 h. 15'. Dort profondement.

5 h 30'. Ne fait plus que sommeiller.

5 h. 40'. Commence à se réveiller.

5) Lapin de 3000 gr. Dose : 0,356 gr. par kilo.

10 h. 19'. 1,07 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.

10 h. 30'. Torpeur ; facile à hypnotiser.

10 h. 38'. Sommeille ; n'est pas loin de dormir.

10 h. 42'. Dort assez profondément.

10 h. 48'. Dort *ferme*.

11 h. 15'. Quelques mouvements.

11. h. 17'. Continue à dormir jusqu'à 12 h. 30'. Le sommeil est très profond.

12 h. 30'. L'animal se réveille.

6) Lapin de 3200 gr. Dose : 0,384 gr. par kilo.

9 h. 43'. 1,23 gr. d'hydrate de chloral, per os.

10 h. Sommeille.

10 h. 7'. Dort légèrement.

10 h. 15'. Dort bien.

10 h. 25'. Dort *ferme*.

11 h. 55'. Ne fait plus que sommeiller.

12 h. 5'. Est presque éveillé.

2 h. 50'. Réveil complet,

7) Lapin de 3172 gr. Dose : 0,384 gr. par kilogr.



8 h. 49'. 1,22 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
9 h. 20'. Sommeille.
9 h. 25'. Sommeil léger.
10 h. 2'. Dort *ferme* jusqu'à 11 h. 55'.
11 h. 55'. Se remue.
12 h. 10'. Ne fait plus que sommeiller.
12 h. 12'. Réveillé.

8) Lapin de 2446 gr. Dose : 0,773 gr. par kilo.
9 h. 52'. 1,89 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
10 h. 5'. Dort *ferme* jusqu'à 3 h. 55'.
4 h. 10'. Ne fait plus que sommeiller.
5 h. Se remet lentement.
6 h. Réveil.

9) Lapin de 1797 gr. Dose : 0,964 gr. par kilo.
9 h. 49'. 1,73 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
10 h. Dort *ferme* jusqu'à 2 h. 45'.
2 h. 45'. Sommeille.
3 h. Commence à se réveiller,

10) Lapin de 2389 gr. Dose : 1,15 gr. par kilo.
2 h. 56'. 2,76 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
3 h. 6'. Dort *ferme* jusqu'au soir. Lendemain rétabli.

11) Lapin de 1652 gr. Dose : 1,34 gr. par kilo.
9 h. 22'. 2,22 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
9 h. 30'. Dort *ferme* jusqu'au soir. Lendemain, entièrement remis.

12) Lapin de 1254 gr. Dose : 1,54 gr. par kilo.
10 h. 28'. 1,93 gr. d'hydrate de chloral dissout dans 20 c.c. d'eau, per os.
10 h. 40'. Dort *ferme*.
3 h. Dort toujours ; respiration lente ; cœur faible ; pression sanguine basse.
3 h. 40'. Mort.

J'ai cru indispensable de relater ces essais en aussi grand nombre, pour que l'on puisse bien se rendre compte de la réalité des résultats que j'ai obtenus et également, pour que les auteurs, qui, dans leurs expériences sur la toxicité d'un médicament, négligent de faire connaître le poids exact des animaux qu'ils ont employés, comprennent le peu d'utilité de leur travail.

De tous ces essais que j'ai entrepris, nous pouvons conclure que, chez le lapin la dose efficace de l'hydrate de chloral est de 0,356 gr. par kilo. On pourrait même dire 0,334 gr. ; mais avec cette quantité l'effet n'est pas aussi certain et je préfère m'en tenir à la première de ces doses. L'hydrate de chloral est moins dangereux pour le lapin que pour la grenouille. Aussi voyons nous qu'il est nécessaire d'atteindre 1,54 gr. par kilogr. pour amener une issue fatale.

Le rapport entre la dose efficace et la dose mortelle est donc ici de *1 à 4,32*.

Comment se comporte maintenant le chlorétone ? Les expériences qui vont suivre nous édifieront à ce sujet d'une façon complète.

Essais sur le lapin avec le chlorétone.

1) Lapin de 3100 gr. Dose : 0,0644 gr. de chlorétone par kilogr. Cette dose est restée absolument sans effet.

2) Lapin de 3300 gr. Dose : 0,091 gr. par kilogr.

3 h. 5'. 0,3 gr. de chlorétone en suspension dans 35 c.c. d'eau additionnée de 2 c.c. d'alcool, afin de faciliter quelque peu la dissolution. Le tout administré per os.

3 h. 50'. Légère tendance à sommeiller.

3 h. 59'. Somnolence légère.

4 h. 10'. Somnolence prononcée.

4 h. 55'. Sommeil très léger qui ne dure que quelques instants.

5 h. 10'. Ne fait que sommeiller. Température anale : 39°.

5 h. 20'. Sommeil très léger.

6 h. Simple somnolence. Lendemain : remis.

3) Lapin de 3300 gr. Dose : 0,121 gr. par kilogr.

3 h. 7'. 0,4 gr. de chlorétone, per os, administré de la même façon que plus haut.

3 h. 27'. Très hypnotisable. Température 39°2.

3 h. 50'. Mouvements incertains ; tendance à dormir.

3 h. 59'. Somnolence.

4 h. 5'. Dort profondément. Globe oculaire mou, par conséquent, pression sanguine basse. Température : 37°. Respiration lente et faible.

4 h. 55'. Le sommeil est moins bon.

6 h. L'animal ne dort plus que très légèrement.

Lendemain, 9 h. Le lapin dort encore ; quand on le secoue fortement, il se réveille.

10 h. Réveil complet. Les mouvements cependant sont pour ainsi dire impossibles, il persiste une parésie très forte des membres. La respiration est toujours faible, et la température anale est inférieure à 34,5°. Et cependant dès le début de la narcose, l'animal avait été placé dans un lieu chauffé à 30°.

12 h. Se rétablit peu à peu.

5 h. Commence à courir ; la température est montée à 37°.

4) Lapin de 3000 gr. Dose : *0,2* gr. par kilo.

10 h. 45'. 0,6 gr. de chlorétone, per os.

11 h. 30'. Sommeil ; respiration ralentie.

2 h. 30'. Dort *ferme ;* globe oculaire très mou ; pression sanguine basse ; respiration mauvaise ; température : 35,5°.

4 h. 23'. Même état ; température 34,8°.

6 h. Température en dessous de 34,5°. Lendemain au matin, dort encore ; pression sanguine misérable. Température : 35,8°. Au soir : rétabli.



5) Lapin de 2700 gr. Dose : 0,185 gr. par kilogr.

Ce lapin a servi à une expérience sur la respiration dont les résultats seront relatés plus loin. Je ne reproduis ici que les observations se rapportant à la narcose et à l'état général.

9 h. 42'. 0,5 gr. de chlorétone, per os.

9 h. 48'. Dort *ferme*.

10 h. La respiration devient moins ample; la pression sanguine plus basse.

11 h. Le globe oculaire est très mou ; le pouls est faible et bat 176 à la minute. La température est en dessous de 34,5°.

Cet état se prolonge jusqu'au lendemain soir en s'empirant; la température, quoique l'animal ait été mis dans un endroit très chaud reste inférieure à 34,5°; le cœur est faible; il se manifeste une diarrhée abondante. Le surlendemain, le lapin commence à se rétablir; la température anale est de 37,7°; il persiste encore toujours une assez forte parésie des membres.

6) Lapin de 3280 gr. Dose : 0,213 gr. par kilogr.

9 h. 27'. 0,7 gr. de chlorétone, per os.

9 h. 32'. Sommeille.

9 h. 35'. Dort *ferme*.

10 h. 20'. Respiration ralentie et moins ample. Globe oculaire mou; battements du cœur plus faibles; température : 37,35°.

11 h. 20'. Respiration misérable : fréquence : 20 à la minute.

12 h. Température : inférieure à 34,5°; respiration difficile; râles humides dans toute la poitrine; probablement œdème; 18 inspirations seulement à la minute; œil absolument mou; cœur pour ainsi imperceptible à la palpation.

1 h. Mort.

7) Lapin de 2300 gr. Dose : 0,26 gr. par kilo. Ce lapin a servi également à un essai sur la respiration.

10 h. 52'. 0,6 gr. de chlorétone, per os.

11 h, 7'. Dort *ferme*.

11 h. 15'. La respiration devient plus lente et plus faible; l'œil est mou.

2 h. 59'. La respiration est très mauvaise; la température est inférieure à 84,5°.

3 h. 5'. La pression sanguine devient de plus en plus basse et le cœur de plus en plus faible. Cet état persiste jusqu'au surlendemain et se termine par la mort.

Résumons les faits acquis à la suite de cette série d'essais.

La dose efficace du chlorétone est de 0,121 gr. par kilogr.; la dose létale de 0,213 gr. Or nous avons vu que ces mêmes doses étaient pour l'hydrate de chloral, respectivement 0,356 et 1,54 gr. par kilogr.

Le chlorétone est donc 2,94 fois aussi actif que l'hydrate de chloral et 7,22 fois aussi toxique. Par conséquent le rapport entre la dose efficace et la dose létale est de *1 à 1,76*, de sorte que nous pouvons affirmer que l'acétone-chloroforme est *2 fois et 1/2* aussi dangereux que l'hydrate de



chloral. Ce rapport de 1 à 1,76 correspond assez exactement à ce que nous avons trouvé pour le poisson. Il n'y a donc pour ainsi dire presque pas de jeu entre la dose capable de produire la narcose et celle qui amène une issue fatale.

Le sommeil ne s'obtient qu'en exposant l'organisme à un danger immédiat.

La dose *efficace* peut etre considérée comme une dose *déjà toxique.*

Et il n'en est pas ainsi seulement chez le lapin. Le chlorétone est tout aussi dangereux pour le chien, aussi qu'en font foi les essais suivants :

Expériences sur le chien avec le chlorétone.

1) Chienne de 8300 gr. Dose : 0,12 gr. par kilogr.

4 h. 50'. 1 gr. de chlorétone avec 2 c.c. d'alcool et 35 c.c d'eau per os.
5 h. La marche devient vaccillante.
5 h. 10'. Tendance à sommeiller.
5 h. 30'. Sommeille légèrement.
6 h, 10'. Même état; ne parvient pas à dormir. Lendemain : la marche est encore toujours incertaine. Pas de narcose.

2) Chienne de 7050 gr. Dose : 0,142 gr. par kilogr.

9 h. 27'. 1 gr. de chlorétone per os.
9 h. 32'. Vacille.
9 h. 35'. Dort *ferme.*
11 h. Dort toujours; respiration ralentie; globe oculaire plus mou, par conséquent abaissement de la pression artérielle.
12 h. 16'. Dort encore; température : 35.6°.
Vers le soir l'animal se remet. Le lendemain son état s'empire : torpeur; parésie des membres; tremblement général, inappétence complète. Le surlendemain la situation ne s'améliore pas. On est obligé de tenir l'animal dans un endroit très chaud et de lui donner à l'aide de la sonde œsophagienne du lait pour l'alimenter du moins quelque peu. La température est encore de 37,7°. Le quatrième jour enfin la chienne est suffisamment rétablie pour pouvoir courir et prendre elle-même sa nourriture. Température : 38°9.

3) Chien de 21 kilos. Dose : 0,238 gr. par kilogr.

10 h. 5'. 5 gr. de chlorétone per os.
10 h. 7' 30''. Dort *ferme* Respiration : 36 inspirations à la minute.
11 h. 30'. 28 inspirations à la minute. Globe oculaire très mou; pression artérielle basse.
11 h. 50'. 24 inspirations à la minute.
2 h. 50'. 18 inspirations à la minute. Cœur faible.
5 h. 10 inspirations à la minute; cœur à peine perceptible à la palpation.
5 h. 30'. 8 inspirations à la minute.
6 h. 6 inspirations à la minute. Pauses assez longues entre les mouvements respiratoires qui sont groupés par 2 et 3.



6 h. 15′. Respiration nulle. Mort apparante.

6 h. 30′. De nouveau quelques mouvements respiratoires. Mort dans la soirée.

La dose efficace est pour le chien quelque peu plus élevée que pour le lapin; elle est de 0,142 gr. par kilo. La dose létale est de 0,238 gr. de sorte que ces deux quantités sont entre elles comme *1 est à 1,68*. La proportion est encore moins favorable que chez le lapin!

Qui donc en présence d'une pareille toxicité se hasarderait à préconiser l'emploi du chlorétone comme hypnotique?

Maintenant que nous avons établi la valeur toxique du médicament, passons a un examen plus détaillé de son action.

En dehors des phénomènes de la narcose, l'altération fonctionnelle qui saute la première aux yeux, est celle de la respiration. Ainsi que l'on a eu l'occasion de l'observer dans les divers essais entrepris sur les poissons, les grenouilles, les lapins et les chiens, cette fonction de l'organisme est régulièrement atteinte par le chlorétone. Pas de sommeil sans arrêt complet de la respiration chez les animaux à sang froid, et de même sans diminution parfois considérable de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires chez les animaux à sang chaud.

Deux expériences à ce sujet démontreront clairement la chose.

Essais sur la respiration avec le chlorétone.

1) Lapin de 2700 gr.

Temps	Fréquence en 30 secondes	Volume expiré en 30 secondes	Volume par expiration	Divers
9 h. 23′	19	525 c.c.	27,6 c.c.	
9 h. 34′	17	440 c.c.	25,8 c.c.	
9 h. 36′	16	415 c.c.	25,9 c.c.	
9 h. 38′	16	410 c.c.	25,6 c.c.	Respiration normale.
9 h. 39′	16	415 c.c.	25,9 c.c.	
9 h. 40′	16	430 c.c.	26,8 c.c.	
9 h. 42′				0,5 gr. de chlorétone per os.
9 h. 48′				Dort ferme.
9 h. 52′	17	440 c.c.	25,8 c.c.	
9 h. 56′	19	380 c.c.	21,1 c.c.	
10 h. 2′	19	365 c.c.	19,2 c.c.	
10 h. 8′	19	348 c.c.	18,3 c.c.	
10 h. 14′	19	330 c.c.	17,3 c.c.	
10 h. 28′	17	290 c.c.	17 c.c.	
10 h. 45′	15	275 c.c	18,3 c.c.	
10 h. 50′	16	255 c.c.	15,9 c.c.	
11 h.	16	265 c.c.	16,5 c.c.	
11 h. 10′	14	240 c.c.	17,1 c.c.	
11 h. 20′	12	190 c.c.	15,8 c.c.	

Temps	Fréquence en 30 secondes	Volume expiré en 30 secondes	Volume par expiration	Divers
12 h.	10	140 c.c.	14 c.c.	
12 h. 15′	9	117 c.c.	13 c.c.	
2 h. 50′	9	110 c.c.	12,2 c.c.	
4 h.	9	105 c.c.	11,7 c.c.	
6 h.	10	102 c.c.	10,2 c.c.	

2) Lapin de 2300 gr.

Temps	Fréquence en 30 secondes	Volume expiré en 30 secondes	Volume par expiration	Divers
10 h. 14′ à 10 h. 50′	18	425 c.c.	23,6 c.c.	Respiration normale.
10 h. 52′				0,6 gr. de chlorétone per os.
11 h. 7′				
11 h. 15′	18	390 c.c.	21,6 c.c.	
11 h. 17′	18	385 c.c.	21,6 c.c.	
11 h. 30′	16	320 c.c.	20 c.c.	
11 h. 38′	17	335 c.c.	19,7 c.c.	
11 h. 55′	16	295 c.c.	18,4 c.c.	
2 h. 59′	10	130 c.c.	13 c.c.	
3 h. 2′	11	135 c.c.	12,5 c.c.	
3 h. 5′	9	115 c.c.	12,8 c.c.	

Au début de la narcose, la fréquence respiratoire est peu influencée; elle peut même être accélérée, ainsi qu'on le remarque dans le premier essai. Plus tard cependant elle tombe notablement sous la normale. Cette diminution de fréquence est d'environ *40* °/₀ et plus. Quant à l'amplitude, elle est réduite dès le commencement : le volume total d'air expiré par minute et le volume partiel de chaque expiration diminuent considérablement. La réduction du volume total dépasse *70* °/₀ et celle du volume partiel *60* °/₀. On conçoit que dans de pareilles conditions l'aération pulmonaire doit être très médiocre. Il est vrai que la plupart des hypnotiques restreignent la fonction respiratoire, soit en réduisant le besoin d'oxygène par suite du repos qu'ils procurent à l'organisme, soit en agissant en même temps sur le bulbe rachidien directement. Mais il faut dire aussi que pour maints d'entre eux cette influence est assez minime; certains narcotiques même, tout en abaissant la fréquence, augmentent le volume de chaque inspiration, provoquant ainsi une respiration lente et profonde. Cette dernière modification des mouvements respiratoires peut être considérée comme éminemment favorable à la ventilation alvéolaire.

Les deux essais que nous venons de relater nous prouvent à l'évidence qu'il n'en est pas ainsi pour le chlorétone. Nous devons au contraire admettre pour lui une action directement paralysante sur le centre

respiratoire. On pourrait objecter cependant, que la diminution de la consommation d'oxygène, diminution qui est considérable, comme nous le verrons plus loin, est une cause suffisante pour expliquer la forte réduction de la respiration que nous avons observée. Mais attendu que, chez le poisson et la grenouille, la narcose est constamment accompagnée d'une suppression totale des mouvements respiratoires et est précédée, chez la grenouille particulièrement, de certains phénomènes d'incoordination qui accusent indubitablement une influence paralysante sur la moelle allongée(1), il est impossible de nier que le chlorétone ne possède aussi un action nocive sur le centre respiratoire.

L'acétone-chloroforme partage d'ailleurs cette propriété désavantageuse avec l'hydrate de chloral, auquel il ressemble d'ailleurs en tous points, à cette différence près cependant qu'il est encore beaucoup plus toxique.

Comme l'hydrate de chloral, il paralyse aussi les centres vasomoteurs. Lors des essais sur les grenouilles, nous avons eu l'occasion d'observer au microscope la forte dilatation des vaisseaux qu'il produit. De même que CERVELLO a remarqué que le sommeil chloralique est toujours accompagné d'un notable abaissement de la pression du sang, dû aussi bien à l'action vasodilatatrice qu'à l'action cardiaque, de même on peut conclure de l'ensemble des expértences que j'ai faites, que le chlorétone ne produit jamais la narcose sans réduire considérablement la pression artérielle. La mollesse du globe oculaire des lapins et des chiens endormis sous l'influence de ce médicament était déjà un signe qui ne laissait aucun doute à cet égard. Il était toutefois indispensable de confirmer le fait à l'aide d'un essai au kymographe de LUDWIG.

Essai sur la pression sanguine.

Lapin de 2300 gr.

Temps	Pression en mm. de hg.	Divers
9 h. 32′	124 mm.	
o h. 33′	120 mm.	
9 h. 34′	116 mm.	
9 h. 35′	116 mm.	
9 h. 36′	118 mm.	Pression normale.
9 h. 37′	116 mm.	
9 h. 38′	116 mm.	
9 h. 39′	116 mm.	

(1) Comme l'impossibilité de se relever de la positon dorsale, malgré les plus grands efforts, par exemple.



Temps	Pression en mm. de hg.	Divers
9 h. 44′		0,6 gr. de chlorétone per os. 0,26 gr. par kilogr.
9 h. 50′		Dort ferme.
9 h. 55′	56 mm.	
9 h. 57′	60 mm.	
9 h. 58′	58 mm.	
10 h.	58 mm.	
10 h. 4′	68 mm.	
10 h. 7′	68 mm.	Respirations très lente.
10 h. 10′	60 mm.	
10 h. 15′	60 mm.	Les battements du cœur deviennent fort lents; la respiration se ralentit de plus en plus; la pression du sang tombe rapidement à zéro.

La dose employée était évidemment trop grande; cette expérience a été entreprise à un moment auquel je ne soupçonnais pas encore la toxicité énergique du chlorétone. C'est du reste à la suite de cette observation dévoilant toute la valeur nocive du médicament, que j'entrepris cette étude.

Lorsque j'eus établi plus tard les doses efficace et létale de la substance, je fis un second essai sur la pression sanguine, au cours duquel j'administrai une quantité de chlorétone justement suffisante pour amener la narcose. De cette manière j'éliminais toutes les objections que l'on aurait pu faire à mon premier essai. Il n'y avait certainement aucun doute que le résultat ne fût le même; car nous avons eu suffisamment l'occasion de remarquer qu'à dose faible à peine capable de produire un sommeil profond, le chlorétone cause la même mollesse du globe oculaire qu'à dose plus forte, et par conséquent abaisse la pression sanguine d'une facon plutôt dangereuse.

Voici d'ailleurs les résultats du second essai.

Lapin de 2070 gr.

Temps	Pression en mm. de hg.	Divers
9 h. 30′	128 mm.	
9 h. 33′	132 mm.	
9 h. 36′	132 mm.	Pression normale.
9 h. 38′	130 mm.	
9 h. 40′	128 mm.	
9 h. 46′		0,311 gr. de chlorétone per os = 0,15 gr. par kilogr.
9 h. 56′		Torpeur ; se couche sur le côté.
10 h. 10′		Sommeille.
10 h. 20′		Dort légèrement.
10 h. 25′		Dort; mais pas profondément. Réagit encore à des excitations d'intensité moyenne.



Temps	Pression en mm. de hg.	Divers
10 h. 26′	70 mm.	
10 h. 27′	76 mm.	
10 h. 28′	82 mm.	
10 h. 29′	82 mm.	
10 h. 30′	83 mm.	
10 h. 31′	68 mm.	
10 h. 32′	72 mm.	
10 h. 33′	73 mm.	
10 h. 34′	72 mm.	
10 h. 35′	73 mm.	
10 h. 36′	73 mm.	Respiration ralentie. L'animal dort assez bien, mais pas encore profondément. Plus tard, vers 11 h. le sommeil devient plus ferme.

Ainsi donc à une dose ne produisant pas encore un sommeil très ferme, le chlorétone fait tomber la pression sanguine de 128 mm. à 73 mm.! Voilà qui confirme singulièrement notre premier essai.

Cette abaissement considérable de la pression artérielle est en majeure partie dû à la dilatation des vaisseaux; celle-ci est énorme et l'on doit avouer que l'accumulation du sang dans les vaisseaux dilatés ne peut avoir qu'une influence néfaste sur l'activité du cœur. Celui-ci, d'ailleurs, n'est pas à l'abri des atteintes du chlorétone non plus. Nous nous en assurerons dans la suite. Cet hypnotique est donc tout aussi peu recommandable dans les affections cardiaques que son congénère l'hydrate de chloral.

La vasodilatation produite par le chlorétone n'est pas due à une action périphérique. Elle est d'origine centrale, ainsi que le prouve l'expérience ci-jointe :

Circulation artificielle chez une grenouille décapitée et dont la mœlle épinière a été préalablement détruite.

Le cœur est mis à nu; les oreillettes sont largement ouvertes; la canule amenant le liquide qui doit circuler dans les vaisseaux, est introduite dans l'aorte gauche.

1) Circulation de solution physiologique de chlorure de sodium à 0,9 °/o. Quantités circulant par minute : en moyenne : 4,5 c.c.

2) Circulation de la même solution additionnée de 0,1 °/o de chlorétone. Quantités circulant par minute : 4,1 — 3 — 2,9 — 3,5 — 4,2 — 4,1 — 4,2 — 3,5 — 4,2 — 4,1 — 4,1 — 4,3 — 3,8 — 3,9 — 4 — 3,9 — 3,1 — 4 — 4,1 c.c. Ainsi en moyenne : 3,8 c.c.

3) Circulation de la solution physiologique, comme contrôle. Quantités circulant par minute; en moyenne 5 c.c.

Il est donc bien évident que le chlorétone ne dilate pas les vaisseaux par action directe sur ceux-ci; au contraire il semble tendre plutôt à diminuer leur calibre. Si ce médicament produit une vasodilatation

considérable, ainsi que nous l'avons pu constater dans toutes nos expériences antérieures, nous sommes donc forcés d'admettre qu'il l'amène en paralysant les centres vasomoteurs. Mais ce n'est pas là le seul facteur de l'abaissement de la pression sanguine. L'action du chlorétone sur le cœur doit entrer également en ligne de compte.

Il n'y avait certainement pas de doute que son influence ne fut loin d'être favorable; l'expérimentation nous a cependant montré qu'elle n'est pas tout-à-fait aussi déplorable que celle de l'hydrate de chloral.

Essais sur le cœur isolé de grenouille.

Ces expériences ont été entreprises à l'aide de l'appareil de WILLIAMS, avec les modifications que j'ai décrites dans ma publication sur *l'aspirine*, qui a paru dans le Journal Médical de Bruxelles au début de cette année.

1) Avec le chlorétone.

A)

Charge	Surcharge	Volume expulsé en 10 pulsations	Travail par 10 pulsations
11 c.	0 c.	2,9 c.c.	0 gr. centim.
»	10 c.	2,7 c.c.	27 »
»	20 c.	2,4 c.c.	48 »
»	30 c.	1,95 c.c.	58,5 »
»	35 c.	1,8 c.c.	63 »
»	40 c.	1,6 c.c.	64 »
»	45 c.	1,3 c.c.	58,5 »
»	0 c.	2,9 c.c.	0 »

Addition au liquide nutritif de 0,026 % de chlorétone; cette concentration est très faible, car la concentration nécessaire pour produire la narcose chez la grenouille est de 0,04 %.

11 c.	0 c.	2,9 c.c.	0 gr. centim.
»	10 c.	2,7 c.c.	27 »
»	20 c.	2,4 c.c.	48 »
»	30 c.	2 c.c.	60 »
»	35 c.	1,8 c.c.	63 »
»	40 c.	1,35 c.c.	54 »
»	0 c.	2,7 c.c.	0 »

Le maximum de travail est resté le même: 63 gr. centim. Mais la force du cœur est diminuée; normalement le cœur parvenait à élever 1,6 c.c. de liquide à 40 cent. de hauteur; avec le chlorétone il ne parvient plus à élever à cette hauteur que 1,35 c.c. Le volume du pouls est peu changé; vers la fin de l'expérience toutefois il semble un peu réduit; il tombe de 2,9 c.c. à 2,7 c.c.

Nous pouvons donc dire qu'à faible dose le chlorétone diminue la force absolue du cœur sans influencer beaucoup le volume du pouls.

B)

Charge	Surcharge	Volume expulsé en 10 puls.	Fréquence	Travail par 10 pulsations
12 c.	0 c.	3,7 c.c.	26 à la minute	0 gr. centim.
»	10 c.	3,7 c.c.	» » »	37 »
»	20 c.	3,55 c.c.	» » »	71 »
»	30 c.	3,25 c.c.	» » »	97,5 »
»	40 c.	2,9 c.c.	» » »	116 »
»	45 c.	2,5 c.c.	25 » »	112,5 »
»	0 c.	3,75 c.c.	» » »	0 »
Addition au liquide nutritif de 0,052 °/₀ de chlorétone.				
»	0 c.	2 c.c	22 » »	0 »
»	0 c.	1,5 c.c.	12 » »	0 »
»	0 c.	0 c.c.	0 » »	0 »
Circulation du sang normal.				
»	0 c.	3,7 c.c.	24 » »	0 »
»	40 c.	2,9 c.c.	» » »	116 »
Circulation de liquide nutritif avec 0,052 °/₀ de chlorétone.				
»	0 c,	3,1 c.c.	16 » »	0 »
»	0 c.	2,9 c.c.	16 » »	0 »
»	0 c.	1,5 c.c.	14 » »	0 »
Arrêt en diastole.				

A dose plus forte le chlorétone diminue par conséquent la fréquence, le volume des pulsations et la force absolue du cœur; c'est une paralysie cardiaque se terminant plus ou moins rapidement par un arrêt en diastole.

2) Avec l'hydrate de chloral.

A)

Charge	Surcharge	Volume par 10 pulsationz	Fréquence	Travail par 10 pulsations
10 c.	0 c.	3,1 c.c.	28 à la minute	0 gr. centim.
»	10 c.	3 c.c.	» » »	30 »
»	20 c.	2,6 c.c.	» » »	52 »
»	30 c.	2,65 c.c.	» » »	79,5 »
»	40 c.	2,45 c.c.	» » »	98 »
»	45 c.	2,1 c.c.	» » »	94,5 »
»	0 c.	3,1 c.c.	» » »	0 »
Addition au liquide nutritif de 0,045 °/₀ d'hydrate de chloral, quantité équimoléculaire à 0,052 °/₀ de chlorétone.				
»	0 c.	1,5 c.c.	12 » »	0 »
0	0 c.	0,75 c.c.	6 » »	0 »
Arrêt en diastole.				

B)

Charge	Surcharge	Volume par 10 pulsations	Fréquence	Travail par 10 pulsations
5,5 c.	0 c.	2 c.c.	50 à la minute	0 gr. centim.
»	10 c.	2 c.c.	» » »	20 »
»	20 c.	1,6 c.c.	» » »	32 »
»	30 c.	1.3 c.c.	» » »	39 »

Charge	Surcharge	Volume par 10 pulsations	Fréquence	Trrvail par 10 pulsations
5,5 c.	35 c.	1,1 c.c.	50 à la minute	38,5 gr. centim.
»	40 c.	0,9 c.c.	» » »	36 »
»	0 c.	2 c.c.	» » »	0 »
Addition au liquide nutritif de 0,0225 °/o d'hydrate de chloral, quantité équimoléculaire à 0,026 °/o de chlorétone.				
»	0 c.	1,8 c.c.	» » »	0 »
»	10 c.	1,7 c.c.	» » »	17 »
»	20 c.	1,2 c.c.	» » »	24 »
»	30 c.	0,75 c.c.	» » »	22,5 »
»	0 c.	1,8 c.c.	» » »	0 »
Circulation de liquide nutritif normal.				
»	0 c.	2 c.c.	» » »	0 »
»	30 c.	1,2 c.c.	» » »	36 »

L'hydrate de chloral, à faible dose, réduit la force absolue du cœur et le volume de chaque pulsation; à plus forte dose, il produit l'arrêt en diastole. L'action de cette hypnotique sur le cœur et celle du chlorétone sont donc analogues; le chlorétone est seulement, à faible concentration, un peu moins nocif; mais puisque, pour produire la narcose, il nous faut employer une dose fort rapprochée de la dose létale, cette différence s'efface et, en réalité, le chlorétone est aussi néfaste pour l'activité cardiaque que l'hydrate de chloral.

Le chlorétone n'est pas seulement un poison pour certains organes, en particulier, c'est également un poison pour le protoplasme cellulaire. Il restreint, il paralyse la nutrition intime des tissus; il réduit les oxydations non pas comme tous les hypnotiques proportionellement au repos qu'ils procurent à l'organisme, mais d'une manière exagérée, dangereuse, indiquant nettement que la vitalité même des éléments cellulaires est entreprise.

Que l'on se rappelle la chute énorme de la température, même à la suite de doses suffisant à peine à produire le sommeil! La quantité de chlorétone la plus petite qui puisse amener l'hypnose, 0,121 gr. par kilogr., chez le lapin, fait tomber la température au dessous de 34,5°! Est-ce là une action thérapeutique? Mais les hypnotiques les plus dangereux ne produisent pareil effet, que lorsqu'ils sont administrés à dose exagérée, à dose toxique! Que l'on se remémore aussi, l'état déplorable dans lequel se trouvent après leur réveil les animaux qui ont subi la narcose du chlorétone! Ce sommeil est suivi, même quand le médicament n'a été donné qu'à une dose justement suffisante pour le provoquer, d'un état parétique général, d'une sorte de déchéance vitale si prononcée que la narcose semble n'être qu'un phénomène secondaire greffé sur une intoxication profonde des éléments primordiaux de l'organisme.

Je ne citerai comme illustration de ce fait, que l'exemple de la chienne à la quelle j'administrai 0,142 gr. de chlorétone par kilogr., la dose la plus faible qui soit encore efficace. Après un sommeil de quelques heures, dont elle s'était complètement réveillée, survint une période de marasme caractérisée par de la torpeur, de la paralysie des membres surtout, de l'hypothermie et de l'inappétance, période qui se prolongea pendant plusieurs jours et aurait certainement conduit l'animal à la mort, si ces symptomes n'avaient été combattus par une alimentation forcée et le maintien du sujet dans une atmosphère chaude.

L'énorme hypothermie que l'on observe à la suite de l'ingestion du chlorétone procède donc de deux causes : d'abord de la vasodilatation considérable qui s'établit et par conséquent de la forte augmentation du rayonnement de la chaleur animale; ensuite de la réduction même dans la production de cette chaleur, par diminution des oxydations, par paralysie protoplasmique.

Un essai mettra nettement ce dernier facteur en lumière.

Essai sur la consommation d'oxygène à la suite de l'ingestion du chlorétone.

Lapin de 3400 gr. Consommation normale :

Temps	Consommation totale	Consommation par 5 min.	Consommation par minute
10 h. 10'	0 c.c.		
10 h. 15'	175 c.c.	175 c.c.	
10 h. 20'	350 c.c.	175 c.c.	
10 h. 25'	530 c.c.	180 c.c.	
10 h. 30'	750 c.c.	220 c.c.	
10 h. 35'	975 c.c.	225 c.c.	
10 h. 40'	1185 c.c.	210 c.c.	
10 h. 45'	1335 c.c.	150 c.c.	
10 h. 50'	1520 c.c.	185 c.c.	En moyenne donc : *38 c.c.* par minute.
10 h. 56' 0.5 gr. de chlorétone per os; cela fait 0,147 gr. par kilogramme.			
11 h. 4' Commence à dormir ; résolution musculaire ; température : 39°.			
11 h. 15'	0 c.c.	0 c.c.	
11 h. 20'	145 c.c.	145 c.c.	
11 h. 25'	295 c.c.	150 c.c.	
11 h. 30'	460 c.c.	165 c.c.	
11 h. 35'	645 c.c.	185 c.c.	
11 h. 40'	820 c.c.	175 c.c.	
11 h. 45'	970 c.c.	150 c.c.	
11 h. 50'	1130 c.c.	160 c.c.	
11 h. 55'	1260 c.c.	130 c.c.	
12 h.	1420 c.c.	160 c.c.	
12 h. 5'	1565 c.c.	145 c.c.	
12 h. 10'	1720 c.c.	155 c.c.	

Temps	Consommation totale	Consommation par 5 min.	Consommation par minute
12 h. 15′	1865 c.c.	145 c.c.	En moyenne donc : 31 c.c. par minute.

A ce moment le lapin dort ferme; température : 36,9°.

2 h. 50′ Même état; température : au dessous de 34,5°.

3 h. 20′	0 c.c.	0 c.c.	
3 h. 25′	90 c.c.	90 c.c.	
3 h. 30′	175 c.c.	85 c.c.	
3 h. 35′	270 c.c.	95 c.c.	
3 h. 40′	380 c.c.	95 c.c.	
3 h. 45′	445 c.c.	90 c.c.	
3 h. 50′	550 c.c.	110 c.c.	
3 h. 55′	660 c.c.	105 c.c.	
4 h.	745 c.c.	85 c.c.	
4 h. 5′	840 c.c.	95 c.c.	En moyenne : 18,7 c.c. par minute.

Pendant la première heure après l'ingestion la consommation d'oxygène est tombée de 38 c.c. à 31 c.c.; de 4 à 5 heures plus tard elle s'abaisse encore à 18,7 cc. Elle a par conséquent été réduite de plus de 50 %!

Une telle diminution des oxydations ne peut s'expliquer que par une action directe sur le protoplasme. C'est le même phénomène que GEPPERT a observé pour l'acide cyanhydrique.

Il est certain que le repos seul ne pourrait produire une pareille chute de la consommation d'oxygène; ce qui prouve d'ailleurs que le protosplasme lui-même est atteint dans sa fonction respiratoire, c'est que le lendemain, alors que le lapin est réveillé et se livre aux quelques mouvements que lui permet l'état de parésie dans lequel il se trouve, la température anale persiste quand même au dessous de 34,5°. Et cela malgré le maintient de l'animal dans une atmosphère chaude de 28 à 30 degrés.

Si nous résumons maintenant les divers résultats auxquels nous sommes arrivés dans les expériences qui font le sujet de cette publication, nous sommes conduits aux conclusions suivantes :

1) Le quotient de toxicité du chlorétone est, chez les animaux à sang chaud, de $\frac{1}{1,76}$ à $\frac{1}{1,68}$ tandisque pour l'hydrate de chloral ce même quotient n'est que de $\frac{1}{4,32}$.

Le chlorétone est donc *2 et 1/2 fois aussi toxique* que ce dernier hypnotique.

2) A très faible dose et au début de son action, le chlorétone est sans

influence sur la fréquence respiratoire; mais il diminue l'amplitude des inspirations. A dose moyenne, capable de produire un forte narcose, il réduit la fréquence de 40 %, le volume total respiré par minute de 70 % et le volume de chaque inspiration de 60 %. *Il restreint donc considérablement la ventilation pulmonaire.*

3) Le chlorétone paralyse les centres vasomoteurs et amène une *forte dilatation des vaisseaux.* Celle-ci a comme suite un *chute notable* de la *pression sanguine :* cette chute est d'environ 43 %, à une dose à peine efficace.

4) La vasodilatation n'est pas seule à causer cet abaissement de la pression artérielle. Le chlorétone *paralyse également le cœur.* Cette action cardiaque est à petite dose un peu plus faible que celle de l'hydrate de chloral; mais à la dose qu'il faut administrer pour amener une hypnose quelque peu pronencée, elle est vraisemblablement tout aussi intense.

5) La narcose du chlorétone est accompagnée *d'une baisse de la température* au dessous de 34,5° chez le lapin, même à la dose efficace la plus faible. Cette chute de la température n'est pas due seulement à une augmentation de rayonnement calorique, mais aussi à une action paralysante directe sur le protoplasme cellulaire.

6) Cette influence sur le protoplasme se manifeste nettement encore par l'état de marasme dans lequel les animaux demeurent, longtemps même après le reveil.

Enfin l'expérience prouve également que le chlorétone restreint la consommation d'oxygène de plus de 50 %. Il est donc bien évident que la fonction respiratoire du protoplasme est lésée.

7) En un point toutefois, le chlorétone est supérieur à l'hydrate de chloral : il est moins irritant et possède quelques faibles propriétés anesthésiques. Ce facteur cependant ne peut entrer en considération, en présence de la haute toxicité du médicament et de son action néfaste, non seulement sur les fonctions principales de l'organisme, mais encore sur le protoplasme lui-même.

Nous pouvons donc affirmer que le chlorétone est un narcotique dangereux, beaucoup plus dangereux que l'hydrate de chloral.

Eberfeld, 8 novembre 1900.

Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a/M.
(Dir. Geheimrath Prof. P. Ehrlich).

Ueber Blutimmunität

von

Ernest F. BASHFORD M. B. CH. B.
Grocers Research Scholar an der Universität Edinburgh.

In einer Mittheilung über Blutimmunität berichtet Professor Pohl (Pohl, *Ueber Blutimmunität,* Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thér. VII, S. 1) über einige Versuche, die nach seiner Ansicht geeignet sind, die Grundlagen der modernen Immunitätslehre zu erschüttern. « Wenn man die Entwicklung der modernen Immunitätslehre verfolgt, äussert er, so bemerkt man mit einem Gefühl des Unbehagens, wie zur Erklärung und Zusammenfassung an sich richtig beobachteter Thatsachen in endloser Folge neue hypothetische Kräfte und Principien als bestehend angenommen werden; ich verweise nur auf die Termini : Alexine, Toxoide, Epitoxoide, Leucocydine, Lysine, Addimente, Seitenketten, haptophore Gruppe, u. s. w. ad infinitum. Gegenüber derartigen Gruppirungen besteht das Bedürfnis, jene Naturerscheinungen dem chemischen Verständnis nahe zu bringen. »

Auf eine Kritik dieser Aeusserungen kann umso eher verzichtet werden, als gerade jetzt die wissenschaftliche Ausgestaltung des Immunitätsgebietes in einer lebhaften, von dieser Kritik wohl kaum gefährdeten Vorwärtsbewegung sich befindet. Gerade die specifischen Verankerungserscheinungen, die sich zwischen dem auslösenden Agens und dem resultirenden Antikörper ergeben und welche nur im Sinne der

EHRLICH'schen Seitenketten-Theorie zu verstehen sind, ermöglichen einen klaren Einblick in den Mechanismus der Erzeugung der Antikörper.

Ich gehe nun zu den eigenen Untersuchungen POHL's über.

I.

POHL hat von *einem (!)* Kaninchen nach einer 10-tägigen Behandlung mit im Ganzen 0,06 gr. Solanin ein Blutserum erhalten, welches die rothen Blutkörperchen des Kaninchens gegen die haemolytische Wirkung des Solanin etwa zehnfach stärker schützte, als das Serum der von POHL zur Controlle benutzten normalen Kaninchen. Es ist dieses Resultat sehr auffällig, da bisher alle Bemühungen, gegen wohldefinirte und insbesondere gegen crystallisirende Verbindungen durch Immunisirung Antikörper zu erzeugen, vergeblich verlaufen sind.

Ich habe nun zunächst die Versuche der Solanin-Immunisirung genau nach den Angaben von POHL wiederholt. Ich habe ferner die Immunisirung weiter fortgesetzt mit steigenden und grösseren Dosen Solanin, als POHL seinem Kaninchen injiciert hat und weiterhin in analoger Weise gegen Saponin die Immunisirung von Kaninchen versucht. Es gelang aber in keinem Falle (vier Kaninchen mit Solanin, zehn mit Saponin), ein Serum zu erhalten, das im Vergleich mit dem normalen eine erhöhte Schutzkraft besass. Ich glaube daher, nach dem vollkommen negativen Ausfall meiner Versuche, dass in dem einen Falle POHL's irgend welche Zufälligkeiten störend eingegriffen haben.

POHL hat dann die Frage aufgeworfen, ob der « Schutzkörper » in den Urin überginge. Er fand in der That, dass der Urin, welcher eine stark saure Reaktion hatte, eine deutliche hemmende Wirkung gegen Solanin besass. Da diese aber durch Neutralisiren verloren ging und andrerseits, worauf noch zurückzukommen ist, basisches phosphorsaures Natron eine stark hemmende Wirkung gegenüber Solanin ausübte, folgert POHL, dass der Schutzkörper aus dem Blut in den Harn übergetreten sei und nichts anderes darstellte, als saures Phosphat. Wenn diese Anschauung richtig wäre, hätte schwaches Alkalisiren die Wirkung des Antisolanin-Serum aufheben müssen. Leider hat POHL diesen unumgänglich nothwendigen Control-Versuch nicht angestellt. Wenn auch anzunehmen ist, dass Mangel an Blutserum an dieser Unterlassung Schuld trägt, so ist doch nicht zu verstehen, warum bei der anscheinend schnell und leicht erfolgten Immunisierung sich POHL nicht die kleine Mühe genommen hat, mit Hilfe eines zweiten Thieres die so erhebliche Lücke auszufüllen.

Auf jeden Fall kann man behaupten, dass dieser eine Versuch, welcher die ganze moderne Immunitätslehre sozusagen ad absurdum führen soll, selbst auf vollkommen schwanken Füssen steht.

II.

POHL hat constatirt, dass die Wirkung des Solanin, auf Erythrocyten nicht nur durch saures Phosphat, sondern auch durch saures schwefelsaures Natrium aufgehoben wird, während ein anderes dem Solanin toxikologisch nahe stehendes Glycosid, das Saponin, durch diese Salze nicht beeinflusst wird. Diese Versuche sind leicht zu bestätigen und es liess sich weiterhin zeigen, dass die gleiche Hemmung der haemolytischen Wirkung des Solanin auch *freien Säuren* zukommt. Ebensowenig wie das Saponin werden Cyclamin und Digitalin beeinflusst.

Ich habe bei meinen Versuchen zuerst die von POHL angegebene Solaninacetatlösung angewandt; später wurde aber, da die Herstellung absolut gleichmässiger Lösungen des Solaninacetats schwierig ist, nur das reine crystallisirte Chlorhydrat des Solanin verwandt.

Wirkung des crystallisierten Solaninchlorhydrats [1] in 0,85 % Kochsalz gelöst, zu 1 c.c. 5 % Kaninchen Blut (von Serum befreit) zugesetzt.		Wirkung desselben in Kochsalzlösung, welche $^1/_{1000}$ Normal-HCl enthält.		
0,1 % 10 c.c.	sofort complet gelöst.	0,1 % 10 c.c.	= 0 wasserklar	centrifugiert nach 1 Stunde.
9 c.c.		9 c.c.	= 0 »	
8 c.c.		8 c.c.	= 0 »	
7 c.c.		7 c.c.	= 0 »	
6 c.c.		6 c.c.	= 0 »	
5 c.c.		5 c.c.	= 0 »	
4 c.c.		4 c.c	= Spur gelöst	
3 c.c.		3 c.c.	= sehr wenig	
2 c.c.		2 c.c.	= mässig	
1 c.c.		1 c.c.	= fast complet	
0,75		0,75	= in 7 min. complet.	
0,50		0,50	= in 3 min. complet.	
0,35		0,35	= *sofort complet.*	
0,25		0,25	= in 3 min. complet.	
0,15		0,15	= fast complet nach einer Stunde	
0,01 % 1,00	= in 5 min. complet gelöst.	0,01 % 1,00	= wasserklar	nach 25 Stunden.
0,75	= nach 24 Stunden fast gelöst.	0,75	= »	
0,50	= » mässig.	0,50	= »	
0,35	= » sehr wenig.	0,35	= »	
0,25	= » Spürchen gelöst	0,26	= »	
0,15	= » 0	0,15	= »	

(1) Solaninchlorhydrat, wenn in 2 % und höherer Concentration verwendet, zeigt auch erhebliche Abschwächung der haemolytischen Wirkung. Die Reaction dieser Lösungen auf Lackmus ist sauer.

Schon bei dem ersten Versuche wurde ein eigenthümliches Resultat erzielt, welches zeigte, dass der Einfluss von Säure auf Gift doch in anderem Sinne verläuft, als der von Antitoxin auf Toxin. Es zeigte sich zunächst, dass von einer frisch hergestellten Lösung von Solaninacetat 0,000 025 gr. genügt, um 1 c.c. Aufschwemmung von serumfreien Blutkörperchen des Kaninchens sofort vollkommen aufzulösen. Wurde dagegen das Quantum der Solaninlösung gesteigert, *so nahm die lösende Wirkung immer mehr ab,* derart, dass bei Zusatz von 0,0025 bis 0,01 (also der 400 fachen lösenden Dosis) überhaupt nicht die mindeste Spur von Lösung auch nach längerer Zeit aufgetreten war.

Ein solches Verhalten kann bei Neutralisirung von Toxin-Antitoxin-Gemischen nicht zur Beobachtung kommen; stellt man z. B. von Diphtherie-Toxin und Antitoxin eine Mischung her, von der eine bestimmte Menge ein Meerschweinchen tödtet, so tritt bei Injection z. B. des zehnfachen Multiplums stets der Tod und zwar mit erheblicher Beschleunigung ein. Es deuten diese Versuche naturgemäss darauf hin, dass die Alkalinitäts- resp. die Säureverhältnisse an dem Ablauf der Versuche im höchsten Grade betheiligt sind.

Für eine genauere Untersuchung empfiehlt es sich, nicht nur die von Pohl ausschliesslich gebrauchte 5 %ige Blutverdünnung zu benutzen, sondern nebenher eine 5 %ige Blutsuspension, die aus abcentrifugirten Blutkörperchen hergestellt und mithin frei von dem, einen gewissen Schutz ausübenden Serum ist. Es wurde nun festgestellt, dass man von einer 0,1 %igen Lösung von Solaninchlorhydrat 0,25 c.c. auf 1,0 c.c. der 5 % Blutaufschwemmung zufügen muss, um vollständige Auflösung zu erhalten. Es wurde nun weiter versucht, den Einfluss festzustellen, welcher den Alkalinität-Verhältnissen bei dem Lösungsvorgang zukommt und ich habe zunächst diejenige Dosis von Ammoniak, Natrium-Hydrat und Carbonat, alkalischen Phosphat, u. s. w., welche an und für sich auf die rothen Blutkörperchen keine schädigende Wirkung ausübt, festgestellt. In einem derartigen mit 1/1000 Normal-NaOH versetzten Gemische wirkt aber schon eine 12-fach geringere Dosis als die oben angegebene Solaninchlorhydrat lösend. Analoge Versuche wurden mit sauren Salzen und Säuren angestellt, die im Gegensatz hierzu eine erhebliche Schutzkraft derselben ergaben.

Glycoside	Complet lösende Dosis nach Zusatz von		
	1 c.c. 0,85 °/o kochsalz Controlle	1 c.c. 1/1000 NaOH NaOH = 0,000 04	1 c.c. 1/1000 Normal HCl HCl = 0,000 0365
Cyclamin	0,000 005	0,000 005	0,000 005
Saponin	0,000 025	0,000 025	0,000 025
Digitalin	0,000 050	0,000 050	0,000 050
Solaninchlorhydrat	0,000 33	0,000 025	0,001 000

Wir sehen also, dass die toxische Kraft des Solaninchlorhydrats erhöht wird durch Alkalien, verringert aber und bei grösseren Mengen aufgehoben wird durch Säuren und saure Salze.

Diese Resultate führen zu der Vorstellung, dass auf die Erythrocyten nur *freies* Solanin, nicht aber die Solanin-Salze schädlich wirken, ganz wie dies bei so vielen Alkalien und Basen der Fall ist. So wirkt Ammoniak sehr ätzend, Ammoniumchlorhydrat dagegen nicht. Zu denselben Ergebnissen gelangte Hédon (Hédon : *Sur l'action des glucosides et les conditions du milieu qui la favorisent ou l'empêchent.* Compt. rend. Soc. de Biol. 4 août 1900, N° 28). Von dieser Anschauung aus erklären sich alle die beobachteten Erscheinungen auf das ungezwungenste.

Die Solaninsalze, insbesondere diejenigen schwacher Säuren, dissociieren in Lösungen, theilweise. Es kommt daher die der Dissociationsquote entsprechende Menge freien Solanin zur Action. Fügt man Säure hinzu, so wird je nach der Menge und Avidität der Säure die Dissociation verringert oder aufgehoben und hierdurch auch die haemolytische Wirkung in demselben Sinne beeinflusst. Alkalien wirken umgekehrt, indem sie entsprechend der Stärke der Avidität das Solaninsalz zersetzen und die nur als solche wirksame Basis in Freiheit setzen. In ganz demselben Sinne äussert sich auch Overton (Overton : *Ueber die osmotischen Eigenschaften der Zelle.* Zeitschr. für physik. Chem. XII. 207). « Die Salze der Alkaloide wirken auf Pflanzenzellen weit weniger giftig, als die freien Alkaloide und zwar wirken dieselben überhaupt nur deswegen, weil sie mehr oder weniger hydrolytisch zersetzt sind. Ein geringer Zusatz von freier Säure, welche die hydrolytische Zerlegung zurückdrängt, hebt ihre Giftigkeit vollständig auf. »

So erklärt sich auch, dass die Schutzkraft der Säuren bei den untersuchten Glycosiden, Solanin, Saponin, Digitalin und Cyclamin, ausschliesslich dem Solanin gegenüber eintritt, dadurch, dass von diesen fünf Stoffen nur das Solanin den für die Salzbildung benöthigten Ammoniakrest enthält. Wenn also Pohl sagt : « Ferner gelingt es leicht, aus den

Solanin-Phosphatgemengen, die keine Blutkörperchen-Lösungen bedingen, (somit nach der geläufigen Nomenclatur den Immun- oder Schutzkörper enthalten), durch Behandlung mit Alkohol, Lösung des Alkoholrückstandes mit Wasser, nach Ammoniakzusatz Solanin auszufällen », so ist das ja chemisch eine ganz selbstverständliche Sache, die gar keiner besonderen Versuche bedürfte. Es wird, ob man mit Phosphat oder Säure arbeitet, eben das betreffende Solaninsalz entstehen, dessen wässerige Lösung chemisch dann durch Ammoniak (unter Abscheidung von Solanin) zersetzt wird.

Wenn aber POHL aus diesem Versuche den Schluss zieht, « es besteht für diesen Fall der Blutimmunität gar keine chemische Beziehung zwischen Toxin und Antitoxin », so ist derselbe nach dem Gesagten durchaus hinfällig, da eben in der Salzbildung das wesentlich entgiftende Princip gelegen ist und POHL in seinem Alkohol-Extract nur das *Salz* des Solanins hatte, aus dem natürlich durch Ammoniakzusatz die Solaninbase in Freiheit gezetzt wurde.

Es handelt sich also bei den POHL'schen Versuchen um ganz einfache und längst bekannte Verhältnisse, die einen näheren Einblick in das eigentliche Wesen der Immunität nicht erwarten lassen.

III.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit auch darauf hinweisen, dass derartige Verhältnisse schon längst bekannt sind, da schon seit 14 Jahren experimentelle Versuche von PFEFFER vorliegen, die den Einfluss von Säuren auf die intracelluläre Speicherung zeigen.

In seiner Arbeit über die Aufnahme von Anilinfarben in lebende Zellen (Untersuchungen aus dem Botan. Institut zu Tübingen, II, Heft 2 1886) hat PFEFFER die so leicht controllirbare Aufnahme von Farbstoffen als Reagens benutzt, um die Stoff-Aufnahme und Stoff-Abgabe näher zu studiren. Er fand, dass Pflanzenzellen aus dünnen Farbstofflösungen eine Reihe basischer Farbstoffe schnell und leicht aufnehmen.

Speciell für das Methylenblau stellte er durch ausgedehnte Versuche fest, dass der Säuregehalt der Lösung die Farbaufnahme hindert. So unterblieb die Färbung der Wurzel von Lemna minor, welche sich in einer Lösung von 0,0001 °/₀ Methylenblau befand, der 0,01 Citronensäure zugesetzt war, vollständig, während ohne diesen Zusatz der Farbstoff angehäuft wurde. Es wurde ferner festgestellt, dass die Säure die Lebensthätigkeit der Zelle nicht störte und dass andrerseits dieselbe Wirkung auch durch andere Säuren oder saure Salze erreicht wurde.

Dass es sich bei diesen Versuchen etwa nicht darum handelte, dass die für die Diffusion massgebenden Grenzmembranen für den Farbstoff undurchgängig werden, wie dies POHL anzunehmen scheint, folgt aus weiteren Versuchen von PFEFFER, in denen vorher gefärbten Pflanzenzellen durch die gleiche, physiologisch indifferente Säuerung der Farbstoff leicht und relativ schnell entzogen wird.

Sehr instructiv sind auch in dieser Richtung die mit Neutralroth angestellten Versuche. Das Neutralroth ist ein leicht dissociationsfähiger Farbstoff, von dem durch EHRLICH festgestellt ist, dass er die Granula vieler Zellen vital färbt. Während aber die Lösung des Chlorhydrats schön fuchsinfarben ist, zeigt die Färbung der Granula (von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen) eine deutlich orangerothe Färbung, welche zeigt, dass die Granula nicht das Farbsalz, sondern die Farbbasis aufgenommen haben. Wir haben also hier den gleichen Fall, wie er von OVERTON für Alkaloide und von POHL für das Solanin festgestellt wurde.

In einem Schlusswort sagt POHL : « Die Blutzellen sind umspült vom schädigenden Agens und erkranken trotzdem nicht. Diese merkwürdige Erscheinung zu erklären, vermag ich derzeit nicht : hier müssen noch weitere Versuche über die Permeabilität der rothen Blutkörperchen bei Aenderung der Reaction des Menstruums angestellt werden ». Es ergiebt sich aus dem oben Gesagten, dass ganz analoge Erscheinungen längst bekannt und in volkommen befriedigender Weise erklärt worden sind. Wenn also POHL, dem die angeführte Literatur offenbar entgangen ist, eine neue Art der Gift-Immunität durch eine physikalische Hemmung des Gifteintritts in die sonst empfindliche Zelle annimmt, so erscheint eine solche Annahme durch seine eigenen Versuche in keiner Weise bewiesen. Dagegen muss hier ein Versuch von HÉDON angeführt werden, welcher diesem Autor dafür zu sprechen scheint, dass durch die Säure-Wirkung die rothen Blutkörperchen eine Schädigung ihrer Structur erfahren. HÉDON behandelt die rothen Blutköperchen mit Säure, centrifugirt dieselbe und suspendirt sie in physiologischer Kochsalzlösung. Auch diese rothen Blutkörperchen zeigten gegen Solanin eine erhöhte Resistenz, die von HÉDON auf eine Veränderung der Structur bezogen wurde. Wir haben diese Versuche von HÉDON wiederholt und im Wesentlichen bestätigt; wir fanden aber weiterhin, dass die mit $^{1}/_{1000}$ Normal-Salzsäure behandelten Blutkörperchen gegenüber dem Cyclamin, Saponin, Digitalin ihre vollkommen normale Empfindlichkeit bewahrt hatten. Wenn man nun bedenkt, dass sich (nach KOBERT und PERLES : Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat Bd. V. 1886-1891) die letztgenannten

Glucoside pharmakologisch und in ihrem allgemeinen Verhalten (Diffusion) ganz analog dem Solanin (PERLES : *Pharmakologie des Solanins.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XXVI p. 88, 1890) verhalten, so wird man unwillkürlich zu der Annahme gedrängt, dass es sich bei HÉDON nicht um eine wesentliche Structur-Veränderung handelte, die das Eindringen des Giftes oder die Wirkung der Lysin verhindert, sondern um Reste von Säure, die in den Zellen zurückgeblieben sind und die nach dem oben Gesagten die Wirkung des Solanin durch die Salzbildung aufheben. Dem entspricht auch meine Beobachtung, dass nach öfterem Waschen der mit Säure behandelten Blutkörperchen mit Kochsalzlösung die Empfindlichkeit gegen Solanin wieder zunimmt. Für diese Betrachtungsweise ist es ganz gleichgiltig, ob die Säure nur mechanisch von den rothen Blutkörperchen festgehalten wird, oder ob sie zum Theil an denselben eine chemische Bindung erfährt (z. B. zu Acidalbumin), die ihr immer noch ermöglicht, nach Art eines sauren Salzes Affinitäten zu äussern.

IV.

Endlich führt dann noch POHL einige wiederum unvollständige Versuche an, die beweisen sollen, dass auch bei den Immunisirungs-Vorgängen durch Aalserum die sauren Phosphate eine Rolle spielen. POHL hat festgestellt, dass bei *einem (!)* mit Aalserum immunisirten Kaninchen das Serum eine 25-fache tödtliche Dosis Aalgift neutralisiren kann. (Die Zahl 250 von POHL beruht auf einem Rechenfehler). Dabei zeigte das Serum eine mässige Herabsetzung der Alkalinität. Da nun POHL auf Grund der noch zu besprechenden Versuche einen hemmenden Einfluss des sauren Natriumphosphats gegenüber dem Aalgift bewiesen glaubte, ist es für ihn sicher erwiesen, dass die Alkalescenz-Verminderung bei dem Schutz eine, wenn auch nicht ausschliessliche Bedeutung besitzt. Die Concurrenz eines anderen Factors schliesst er aus dem Umstande, dass durch Alkalinisirung die Schutzwirkung nicht verloren geht.

Die Anschauungen von POHL über die Schutzwirkung sind nur in *einem* Versuch dadurch experimentell bestätigt, dass auf einen c.c. der Blutaufschwemmung, der mit 0,03 Aalserum (ein Multiplum der tödtlichen Dosis), versetzt war, wenn 0,1 saures Natriumphosphat zugefügt wurde, keine lösende Wirkung mehr ausgeübt wurde. Die hemmende Wirkung findet aber hier in einer 10 % Lösung von Natriumphosphat statt. Es ist dies eine Salzconcentration, die sich so weit von der Salzconcentration, die im Blut vorkommen kann, entfernt, dass von einer Beziehung dieser Befunde auf vitale Vorgänge gar keine Rede sein kann. Ich habe daher

Versuche mit schwächeren Phosphatlösungen angestellt und constatirt, dass ein Zusatz von *1 % saurem Phosphat* die Auflösung der rothen Blutkörperchen nicht nur nicht verhindert, sondern sogar begünstigt. Es folgt hieraus, dass bei dem Immunserum die Annahme POHL's, dass hier das saure Phosphat eine Rolle spiele, ohne jeden Anhalt ist und dass man nicht fehl geht, wenn man die Schutzwirkung ausschliesslich auf den specifischen, von CAMUS und GLEY (1), KOSSEL (2), u. A. studirten Antikörper zurückführt.

Frankfurt a/Main, Nov. 24th, 1900.

(1) Arch. internat. de Phamacodyn. et de Thér., Bd. V., p. 247.

(2) Berl. klin. Wochenschr., Bd. II. 1898, p. 14.

Ueber Jodoformnachweis und Jodoformzersetzung

VON

Dr MED. C. H. L. SCHMIDT,
pract. Arzt, pro physicatu approb.,
in Ludwigslust i/Mecklenburg.

I.

Im Novemberheft der « Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel, sowie der Gebrauchsgegenstände » Jahrgang 1898, giebt L. v. STUBENRAUCH ein Verfahren zum Nachweis von Jodoform in wässerigen Flüssigkeiten an. Dasselbe ist im Wesentlichen ein colorimetrisches und gelingt nur dann, wenn Jodalkali, Jodwasserstoff oder jodhaltige organische Verbindung in geringen Mengen neben dem Jodoform vorhanden sind. Es besteht darin, dass unter den angegebenen Voraussetzungen Zusatz von Stärke und salpetriger Säure geringe Blaufärbung der zu untersuchenden Lösung hervorruft, dass aber nach Abspaltung des Jods aus dem Jodoform durch Reductionsmittel (Zinkstaub und Essigsäure) auf Zusatz von Stärke und salpetriger Säure eine dem abgespaltenen Jod entsprechende, stärkere Farbenreaction eintritt. Je stärker bei Zunahme des Gehalts an Jodalkali, Jodwasserstoff etc. die erstere Reaction ausfällt, um so weniger wird es bei gleichbleibendem Jodoformgehalt möglich sein, einen Unterschied in der Färbungsintensität vor und nach dem Zusatz von Reductionsmitteln zu constatieren, also Jodoform nachzuweisen.

Durch folgende Versuche bin ich auf eine Methode gekommen, die für alle Fälle genügt :

I. Eine Jodlösung (mehrere Tropfen Jodtinctur in 100 c.c. Wasser gelöst) wird mit etwas frisch gekochter Stärke versetzt : starke Bläuung der Lösung, die auf Zusatz von Natriumnitrit und verdünnter Schwefelsäure bei durchfallendem Licht als noch intensiver blau sich erkennen



lässt. Durch starkes Ansäuern mit Schwefelsäure wird nun nach Mylius(1), Bondonneau(2) und Duclaux(3) Jod als Jodstärke ausgefällt. Man filtrirt, das wasserklare Filtrat zeigt mit Silbernitrat weder in der Kälte noch beim Erhitzen die geringste Trübung, auch giebt weiterer Zusatz von Stärke und salpetriger Säure keine Farbenreaction, sodass anzunehmen ist, dass durch die angewandten Reagentien Jod und Jodwasserstoffsäure aus der Lösung vollständig entfernt sind. — Zusatz von Zinkstaub zu dem Filtrat ist der nächste Act meiner Methode(4). Wie zu erwarten, zeigt sich keine Bläuung, sondern nur graue Opalescenz, wie sie einer mit etwas Zinkstaub versetzten und geschüttelten Stärkelösung entspricht. Da die Schwefelsäure einem dreifachen Zweck dient α) der Entwicklung von salpetriger Säure aus Natriumnitrit β) der Ausfällung des Jods als Jodstärke γ) der Entwicklung von Wasserstoff aus Zink zur Abspaltung von Jod aus etwaigem Jodoform(5), so ist stets dafür zu sorgen, dass dieselbe in ausreichender Menge zugegen ist. Natriumnitrit (5 % Lösung) ist sehr vorsichtig zuzusetzen, da ein Zuviel an salpetriger Säure Jodstärke löst und das Resultat trübt. Ist dies jedoch einmal geschehen, so kann man durch Kalilauge die Reaction dem Neutralisationspunkt wieder näher bringen und die ausfallende Jodstärke wiederum abfiltrieren.

II. Einer Jodlösung wie sub I wird ein kleiner Jodkalikrystall zugesetzt; mit Stärke wird die Lösung dunkelblau, zeigt dann auf Anwendung von Natriumnitrit und Schwefelsäure schwarzblaue Fällung; wird filtriert; die Filtration wird so lange forgesetzt, bis auf Stärke und salpetrige Säure keine Blaufärbung mehr eintritt. Dann zeigt sich auch bei Anwendung von Silbernitrat in der Kälte oder beim Kochen mit diesem Reagens kein Niederschlag von Jodsilber mehr, allerdings eine schwache weissliche Trübung, die auf Ammoniakzusatz sofort wieder verschwindet. Demnach ist es gelungen, durch genügenden Zusatz von Stärke eine Lösung von Jod und Jodwasserstoffsäure mit stärkerem Jodkaligehalt (schwarzblaue, ganz undurchsichtige Fällung) völlig jodfrei und jodwasser-

---

(1) Mylius : Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 20, 691.

(2) Bondonneau : Bulletin de la Société chimique de Paris, 28, 452.

(3) Duclaux : Zeitschrift für Chemie, herausgegeben von Beilstein, Fittig und Hübner, 1871, 702.

(4) Die Farbenreaction wird noch schärfer, wenn man mit Zinkstaub kocht, abkühlt, filtriert und dann Stärke und salpetrige Säure anwendet (bei Anwesenheit von Jodoform oder anderer organischer Jodverbindung).

(5) Kommt weniger in Betracht, da Zinkstaub mit Wasser gekocht schon Wasserstoff entwickelt.

stofffrei zu machen. Auf Zusatz von Zinkstaub selbstredend keine Farbenreaction; die Flüssigkeit sieht genau so aus wie eine mit der gleichen Menge Zinkstaub versetzte Stärkelösung.

III. Eine Jodlösung wie sub I wird mit einem kleinen Jodkalikrystall und einigen c.c. wässeriger Jodoformlösung (Abkochung von Jodoform in Wasser) versetzt; mit Stärke allein deutliche Bläuung, die auf Zusatz von Natriumnitrit und Schwefelsäure bedeutend intensiver wird und sich als gefällte Jodstärke sammelt; Filtration; das Filtrat sieht klar und hellbraun aus, wird abermals mit Stärke gefällt. Zweckmässig ist, das Filter öfter zu wechseln und mit Silbernitrat in der Kälte zu prüfen, ob eine Trübung entsteht. Die in diesem Falle beim Kochen stets entstehende Trübung weist schon auf vorhandenen Jodoformgehalt hin. Ist die Filtration so lange fortgesetzt, bis auch mit Stärke und salpetriger Säure keine Bläuung mehr eintritt, dann sind freies Jod, freie Jodwasserstoffsäure und deren Salze völlig eliminiert. Hiernach wird eine kleine Messerspitze voll Zinkstaub zu dem Filtrat zugefügt; auf Stärkezusatz langsam eintretende, mit intensiver Blaufärbung abschliessende Reaction. So sind also geringe Mengen von Jodoform neben grösseren Mengen von Jodalkali und Jodwasserstoff nachweisbar. Und zwar löst sich die entstehende Jodstärke in demselben Masse, wie ihr Fällungsmittel, die Schwefelsäure zu den oben angegebenen Umsetzungen verbraucht wird, mit der bekannten blauen Farbe auf.

IV. Einige Centigr. Jodoform, das mehrfach abgekocht und ausgewaschen war, also kein freies, durch Zersetzung am Licht etwa entstandenes Jod und keine Jodwasserstoffsäure enthielt, werden in 8 c.c. Wasser suspendiert, 1/2 Stunde im kochenden Wasserbade möglichst bei Luftabschluss erhitzt d. h. es wird, sobald die Flüssigkeit kocht, das Reagensglas mit einem einfach durchbohrten Kork verschlossen, durch denselben eine rechtwinklig gebogene, in eine feine Spitze ausgezogene Glasröhre gesteckt und letztere abgeschmolzen. Während des Erhitzens gleitet der Pfropf mehrmals aus dem Glase heraus (vielleicht durch Gasentwicklung, cfr. später,) wird aber stets sofort wieder aufgesteckt. Das schwach gelbe Filtrat zeigt auf Stärkezusatz mässige Blaufärbung, deren Intensität auf Anwendung von Natriumnitrit und Schwefsäure nahezu die doppelte wird. Filtration und Zusatz der nötigen Reagentien, bis das Filtrat mit Stärke und salpetriger Säure sich nicht mehr bläut und Silbernitrat in der Kälte nicht mehr trübt. Dann Zusatz von Zinkstaub und Stärke : intensiv blaue Färbung und Fällung von Jodstärke. Die Jodoformabkochung enthielt demnach :



1) gelöstes, in der Kälte ausfallendes Jodoform,

2) freies Jod in geringen Mengen,

3) Jodwasserstoffsäure,

4) gelöstes, in der Kälte nicht ausfällbares Jodoform.

V. Einigen Centigr. Jodoform subt. pulv. (C. A. F. Kahlbaum) werden in mit Watte verschlossenem Glase mit 6—8 c.c. Wasser unter beständigem Schütteln mehrere Sekunden lang gekocht. Man lässt abkühlen und filtriert, fügt Stärke hinzu, ohne Blaufärbung zu erzielen; auf Natriumnitrit und Schwefelsäure minimale Bläuung der Stärke; Filtration, bis Stärke und salpetrige Säure ohne Reaction bleiben; dann Zusatz von Zinkstaub : deutliche Farbenreaction. Die Jodoformabkochung enthielt also bei unvollständigem Luftabschluss durch Watte :

1) kein freies Jod,

2) Spuren von Jodwasserstoffsäure,

3) gelöstes Jodoform.

VI. Eine weitere Jodoformwassersuspension wird unter fortwährender Durchleitung eines ziemlich starken Luftstromes durch die Flüssigkeit 1/2 Stunde im Glycerinbad auf 100°C erhitzt. Auf Stärke keine Reaktion, mit Natriumnitrit und Schwefelsäure : dunkelblau, Filtration wie üblich. Auf Zusatz von Zinkstaub schwache Blaufärbung; VI enthält also

1) kein freies Jod,

2) Jodwasserstoffsäure,

3) ein wenig gelöstes Jodoform.

VII. Eine gleiche Jodoformmischung wird unter Luftabschluss (sobald das Kochen beginnt), ohne dass der Pfropf abgleitet, 1/2 Stunde bei 100°C gehalten, dann abgekühlt und filtriert : mit Stärke ganz schwache Blaufärbung, auf salpetrige Säure bedeutend intensivere Blaufärbung als sub VI, ähnlich wie sub IV. Nach Filtration und Zusatz von Zinkstaub : intensive Blaufärbung. VII enthält demnach :

1) freies Jod in Spuren,

2) Jodwasserstoffsäure in nicht unbedeutenden Mengen,

3) gelöstes Jodoform.

VIII. Einige Centigr. Jodoform werden in möglichst wenig Wasser (3 c.c.) unter Durchleitung von Luft oberhalb des Flüssigkeitsniveau's 1/2 Stunde bei 100°C gehalten; filtriert. Mit Stärke keine Reaktion, auf Natriumnitrit und Schwefelsäure : starke Blaufärbung. Zusatz von Zinkstaub zu dem Jodstärkefiltrat : schöne Farbenreaktion. VIII enthält demnach :

1) kein freies Jod,

2) Jodwasserstoffsäure,

3) gelöstes Jodoform.

IX. Eine Jodoformglycerinemulsion wird unter Watteverschluss auf 100°C 1/2 Stunde lang erhitzt : dann abgekühlt und mit Wasser auf's dreifache Volumen gebracht, filtriert (mit Kieselguhr). Das Filtrat färbt sich mit Stärke nicht blau; mit Stärke und Natriumnitrit plus Schwefelsäure tritt blaue Fällung ein; Filtration; Zusatz von Zinkstaub bewirkt tiefblaue Färbung. IX enthält also :

1) kein freies Jod,

2) Jodwasserstoffsäure,

3) gelöstes Jodoform (daneben vielleicht andere organische Jodverbindung).

X. Eine Jodoformglycerinemulsion wird unter Luftabschluss (sobald 100°C erreicht), 1/2 Stunde auf 100°C erhitzt. Die wie oben verdünnte und filtrierte Lösung zeigt mit Stärke allein keine Reaktion, auf Zusatz von salpetriger Säure tiefe Bläuung bis zur Undurchsichtigkeit. Filtration; Zinkstaub bewirkt deutliche Blaufärbung. X enthält also :

1) kein freies Jod,

2) Jodwasserstoffsäure in erheblichen Mengen,

3) Gelöstes Jodoform.

XI. Drei Röhrchen mit Jodoform und Wasser werden 1/2 Stunde auf 100°C erhitzt : durch das erste während des Erhitzens (und schon vorher) Kohlensäure, durch das zweite Wasserstoff hindurchgeleitet, das dritte nur mit Watte verschlossen. Glas 1 zeigt bei der Analyse nur Spuren von Jodwasserstoff (schwache Bläuung), Glas 2 tiefblaue Fällung von Jodstärke auf Stärke und salpetrige Säure; Glas 3 hält die Mitte. Keine der Mischungen enthält freies Jod, sämtliche gelöstes Jodoform.

XII. Eine Jodoformglycerinmischung (5 gr. CHJ_3 auf ca 50 c.c. Glycerin) wird in einem Literkolben, aus dem durch getrocknete Kohlensäure sämtliche Luft verdrängt ist, im Wasserbade längere Zeit (mehrere Stunden) auf 100°C erhitzt und während dieser Zeit mittels des Kipp'schen Apparates beständig Kohlensäure durchgeleitet. Nimmt man zwecks Untersuchung auf Joddämpfe das Gefäss einen Augenblick aus dem Wasserbade heraus, so findet man nichts Positives; untersucht man aber nach kurzem Erhitzen nochmals, so sind Joddämpfe deutlich sichtbar. Erklärung : durch das Herausnehmen kühlt sich der Glaskolben ab, saugt Luft an, die sich mit den stets vorhandenen Jodoformdämpfen mischt und aus ihnen bei 100°C direkt Jod abspaltet. Man kann die Joddämpfe auch dadurch erzeugen, dass man nach genügender Durchleitung von

Kohlensäure Zu- und Ableitungsrohr des Glaskolbens verschliesst, letzteren aus dem Wasserbade he aushebt, die Verschlüsse löst, Atmungsluft durchbläst und wieder erhitzt. Dieselbe Reaktion tritt ein, wenn man als Vehikel für das Jodoform nicht Glycerin, sondern Wasser nimmt, noch besser, wenn man das Jodoform nur leicht mit Wasser anfeuchtet und am Boden des Gefässes auf möglichst grosse Fläche verteilt. Doch zeigen sich auch Joddämpfe, wenn trockenes Jodoform mit getrockneter Luft im Glaskolben auf 100°C erhitzt wird. Es ist also eine dem Jodoform an sich eigentümliche Reaktion, bei Luftzutritt und einer Temperatur von 100°C (die ersten Joddämpfe zeigten sich regelmässig bereits bei 80°C) Jod abzuspalten, ohne dass die Gegenwart von Wasser oder Glycerin notwendig ist. Ganz analog wirkt bekanntlich das Sonnenlicht, das bei Gegenwart von Luft oder Sauerstoff (nicht in einer Stickstoff- oder Kohlensäureatmosphäre) aus pulverförmigem Jodoform (Daccommo)(1) direct Jod frei macht.

XIII. Fünf Tropfen Jodtinctur werden zu 5 c.c. Glycerin. pur. gesetzt, tüchtig geschüttelt und 1 Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt. Die abgekühlte Probe wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, mit schwefligsaurem Natrium das freie Jod abtitriert, die Jodwasserstoffsäure mit Silberacetat gefällt, dann filtriert. Das so erhaltene Filtrat darf nicht mit Stärke und salpetriger Säure Blaufärbung und mit Kochsalz (jodfrei!) nicht mehr weisse Fällung geben; ein Silberüberschuss würde Jodstärke sofort entfärben und so die Reaktion stören. Sind diese Bedingungen erfüllt, so kocht man mit etwas Kalilauge und setzt nach dem Abkühlen Stärke und salpetrige Säure zu : keine Farbenreaktion.

XIV. Acht c.c. Glycerin. pur. werden mit 1,5 c.c. Salzsäure versetzt, dazu ein kleiner Jodkalikrystall gefügt; tüchtig geschüttelt und 1 Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt; dann mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Stärke erzeugt intensive Blaufärbung, die auf Zusatz von Natriumnitrit und Schwefelsäure in einen kompacten Niederschlag übergeht. Nach üblicher Weiterbehandlung zeigt das jod- und jodwasserstofffreie Filtrat auf Zinkzusatz keine Blaufärbung.

XV. Zehn c.c. Glycerin werden mit 2 Tropfen Jodtinctur versetzt; hiervon werden 2 c.c. mit Wasser auf 6 c.c. gebracht, durch Schütteln mit Chloroform (3 c.c.) vom Jod befreit; filtriert; 4 c.c. des Filtrats zeigen mit Stärke keine Blaufärbung; auf Zusatz von Natriumnitrit und Schwefelsäure mässig starke Bläuung.

(1) Gazzetta chimica Ital. 1876, 6, 247.

Die restierenden 8 c.c. Jodglycerinmischung werden 1 Stunde im Wasserbade gekocht, dann 2 c.c. hiervon mit Chloroform stark geschüttelt; viel geringere Rotfärbung des Chloroforms als oben. Stärke allein bläut das Filtrat nicht mehr; auf salpetrige Säure entsteht voluminöser Niederschlag von Jodstärke. Eine dritte Probe wird nach dem Kochen mit Wasser verdünnt, mit Stärke und salpetriger Säure gefällt, filtriert. Auf Zinkzusatz keine Reaktion.

XVI. Fünf Tropfen Jodtinctur werden mit 8 c.c. Glycerin. pur. 1/2 Stunde bei 140°C gehalten. Nach dem Abkühlen Verdünnung mit Wasser, Titration mit schwefligsaurem Natrium, Ausfälllung mit Silberacetat, Filtration wie üblich (cfr. XIII), Zusatz von Natriumnitrit und Schwefelsäure, dann Zinkstaub : deutliche Blaufärbung.

XVII. Fünf c.c. Glycerin mit 2 c.c. Salzsäure und 0,5 gr. Jodkali werden 1/2 Stunde lang auf 150°C erhitzt. Die mit Wasser verdünnte Probe hat deutlichen Geruch nach Allyljodid. Titration mit Natriumsulfit, Fällung mit Silberacetat, Filtration. Das Filtrat wird mit etwas Kalilauge gekocht und abgekühlt. Zusatz von Stärke und salpetriger Säure : intensive Farbenreaktion. Diese Kalikochprobe habe ich sehr häufig zum Nachweis von Jodoform (in Glycerin- und wässerigen Lösungen) angewandt und für recht zweckmässig befunden. Dieselbe ist auch für den Nachweis der secundaeren und tertiaeren Jodide verwertbar, da ja bekanntlich die Halogenderivate der Grenzkohlenwasserstoffe beim Erhitzen mit Kaliumhydroxyd das Halogen gegen Hydroxyl austauschen.

XVIII. Wird ein Jodkrystall im Dunkeln in Wasser erwärmt, so bräunt sich anfangs das Wasser, das Jod löst sich auf; erhitzt man bis zum Siedepunct, so ist nach kurzem Kochen, wie durch das Misslingen der Stärkereaktion nachweisbar, sämtliches Jod verschwunden, dagegen deutliche Jodwasserstoffreaktion (Stärke und salpetrige Säure blau, mit Silbernitrat Trübung in der Kälte) vorhanden. Wird dagegen zu einer wässerigen Jodkalilösung Salzsäure zugesetzt, eine Stunde im Dunkeln bei 100°C erhitzt, so zeigt sich nur ganz minimale Violettfärbung der Stärke, also freies Jod nur in geringen Spuren, die noch, wie eine spätere Prüfung ergiebt, von einem geringen Jodgehalt des verwendeten Jodkali herrühren konnten. Diese beiden Versuche zeigen, dass unter sonst gleichen Bedingungen (Luftzutritt, 100°C, zeitlich gleiche Dauer der Einwirkung, möglichster Lichtabschluss) in verdünnten Lösungen die Umwandlung des Jodes in Jodwasserstoffsäure schneller und ausgiebiger von statten geht als der umgekehrte Prozess.

XIX. Kocht man Jod-Jodwasserstofflösung (einige Tropfen Jodtinctur

zu 100 c.c. Wasser), etwa 8 c.c. im Reagensglase bis zur Entfärbung, prüft dann mit Stärke (diese allein bleibt ohne Reaction) und salpetriger Säure auf Jodwasserstoff, so zeigt diese Lösung eine bedeutend intensivere Blaufärbung als die gleiche Menge der ursprünglichen, nicht gekochten Lösung, aus der vorher durch Chloroform das freie Jod ausgeschüttelt war. Durch das Kochen der Jodlösung hat also eine Anreicherung der Jodwasserstoffsäure stattgefunden; der übrige Teil des Jods ist beim Kochen verflüchtigt.

Aus diesen Versuchen ergeben sich folgende Resultate :

1) Jodoform spaltet bei 100°C (bei 80° beginnt bereits der Prozess) und Luftzutritt direct freies Jod ab (cfr. Versuch XII);

2) bei Gegenwart von Wasser oder Glycerin wird unter denselben Bedingungen das frei werdende Jod zum Teil in Jodwasserstoffsäure übergeführt :

$$2\,J + H_2O = 2HJ + O;$$

zum andern Teil verflüchtigt es sich. (cfr. Versuche XV, XVIII, XIX, IV, V, VI, VIII, IX, XI.)

3) Jodoform lässt sich in wässerigen Lösungen etc., mag der Gehalt derselben an Jod, Jodalkali oder Jodwasserstoffsäure nur sehr gering oder grösser sein, stets in der Weise als organische Jodverbindung darthun, dass man zunächst durch Stärke das freie Jod, dann durch weiteren Zusatz von Stärke, Natriumnitrit und Schwefelsäure die Jodwasserstoffsäure und ihre Salze vollständig als Jodstärke ausfällt, letztere durch Filtration eliminiert und das klare Filtrat unter genügendem Zusatz von Stärke, Natriumnitrit und Schwefelsäure mit ein wenig Zinkstaub reduciert. Auch die Kalikochprobe leistet nach Behandlung der zu untersuchenden, Jod und Jodalkali enthaltenden Lösungen mit Natriumsulfit und Silberacetat für den Nachweis des Jodoforms in wässerigen und Glycerinlösungen gute Dienste (cfr. Versuche XIII, XVII, I bis X, XIV, XV, XVI.)

4) Bei unvollkommenem Luftabschluss (öfterer Lüftung des luftdicht schliessenden Pfropfes) sind die Bedingungen für die Bildung der Jodwasserstoffsäure am günstigsten, weil dann bei immerhin genügendem Sauerstoffvorrat das aus den Jodoformdämpfen frei werdende Jod nur in minimalen Mengen sich verflüchtigen kann, also zu einem grösseren Teile als sonst (bei offenem Gefäss) absorbiert wird und zur Jodwasserstoffbildung Verwendung findet (cfr. Versuch VII und X.) Die geringsten Mengen Jodwasserstoffsäure erhielt ich in der Kohlensäureatmosphaere, ein Beweis dafür, dass in diesem Falle wenig oder — wenn der Versuch sich

ideal hätte ausführen lassen — gar kein Jod frei wurde (cfr. Versuch XI.)

5) Bis zu einer Temperatur von 100°C (bis etwa 103°) gehen im Jodoformglycerin(1), ebensowohl wie in Jodoformwassermischungen, mit dem Jodanteil des Jodoforms keine andern als die genannten chemischen Veränderungen vor sich; die Bildung der Jodwasserstoffsäure ist ein secundärer Vorgang; ganz trockenes Jodoform spaltet nur Jod ab. Insbesondere kann ich die Behauptung v. STUBENRAUCH's (Monographie : *Das Jodoform und seine Bedeutung für die Gewebe*), dass das Jodoform in der Wärme des strömenden Wasserdampfes durch *Glycerin* starke Zersetzung erfahre, nicht bestätigen. Ebensowenig ist es mir bei meinen zahlreichen Versuchen jemals gelungen, unter den mehrfach angeführten Bedingungen eine « leichtzerlegbare, wasserlösliche, jodhaltige organische Verbindung » darzuthun. Deshalb liegt nach meiner Ansicht für Herrn von STUBENRAUCH zur Annahme einer solchen Verbindung durchaus kein Grund vor, ganz abgesehen davon, dass auch ein anderer einschlägiger Versuch(2), in dem er eine jodhaltige Glycerinverbindung nachgewiesen haben will, keineswegs einwandfrei erscheint. Er erhitzte nämlich Jodoformglycerinmischung 40 Minuten lang bei 98°C, erhielt mit derselben keine Stärkereaktion, auch nach Ausfällen mit Wasser mit dem Filtrat innerhalb zweier Tage keine Chloroform-Lichtreaktion; diese letztere erst auf Zusatz von salpetriger Säure. Ich schliesse hieraus anders als von STUBENRAUCH. Die Jodoformglycerinmischung enthielt nach meiner Ansicht : 1) kein freies Jod 2) Jodwasserstoffsäure 3) Gelöstes Jodoform und gelöstes in der Kälte ausfällbares Jodoform und führe zur Erhärtung meiner Ansicht noch folgende Schlussversuche an :

α) 1 c.c. einer 0,4 % Jodkalilösung wird zu 8 c.c. Wasser hinzugefügt, einige Tropfen Salzsäure, dann Chloroform zugesetzt, tüchtig geschüttelt und zur Belichtung hingestellt;

β) 1 c.c. der gleichen Jodkalilösung wird mit 1 c.c. Glycerin und 7 c.c. Wasser versetzt, die Lösung mit Chloroform geschüttelt und ans Licht gestellt.

In beiden Fällen zeigt das Chloroform noch nach drei Tagen keine Lichtreaktion, jedoch auf Zusatz von salpetriger Säure und leichtes Schütteln sofortige Rosafärbung.

---

(1) Durch neuerliche Versuche, die in nächster Zeit veröffentlicht werden sollen, habe ich allerdings neben dem Jodoform eine zweite recht beständige organische Jodverbindung in exacter Weise nachgewiesen.

(2) Aerztlicher Praktiker, 1894, Nr 26.



Wäre die STUBENRAUCH'sche Mischung, anstatt ruhig am Lichte zu stehen, von vornherein öfter geschüttelt, so hätte das aus dem Jodwasserstoff durch Licht- und Sauerstoffwirkung zunächst gerade an dem entgegengesetzten Pole der Flüssigkeitssäule frei werdende Jod ($2HJ + O = 2J + H_2O$) sich gründlich mit dem Chloroform mischen, und, wie zahlreiche von mir angestellte Versuche erweisen, schon nach kurzer Zeit in genügender Menge gelöst werden müssen, um die bekannte Farbenreaktion zu geben. Der Schluss ist also leicht : Die jodhaltige Glycerinverbindung von STUBENRAUCH's ist weiter nichts als Jodwasserstoffsäure.

6) Bei Temperaturen über 100°C (140—150°) entstehen bei Luftzutritt durch die Einwirkung von Jod einer- und Jodwasserstoffsäure andererseits auf Glycerin zum Teil bekannte organische Jodverbindungen (Allyljodid, Isopropyljodid, Dijodhydrin), die aber stets entweder durch Reduction mit Zinkstaub oder durch die Kalikochprobe leicht nachweisbar sind, nachdem vorher Jod und Jodwasserstoffsäure, wie üblich, eliminiert wurden (cfr. Versuche XVI und XVII).

Was bei Temperaturen über 100°C aus der Wechselwirkung zwischen Jodoform und Glycerin oder aus dem Jodoform allein wird, darüber behalte ich mir weitere Angaben vor, ferner darüber, ob und inwieweit es möglich ist, etwaige noch neben dem Jodoform vorhandene organische Jodverbindungen bez. Jodeiweissverbindungen nach Eliminierung von Jod und Jodwasserstoffsäure zu identificieren, endlich darüber, was unter den gewöhnlichen Bedingungen (100°C, Luftzutritt) aus dem Kohlenwasserstoffrest des Jodoforms wird.

II.

Nachdem nunmehr die directe Abspaltung des Jods aus dem Jodoform bei 100°C und Luftzutritt als primärer chemischer Process klargestellt ist, drängt sich uns die Frage auf : Was wird unter denselben Bedingungen aus dem Kohlenwasserstoffsrest des Jodoforms? Da nun, wie bekannt, durch Behandlung mit Silbernitrat in Substanz oder in Lösung Kohlenoxydgas, durch Einwirkung des Sonnenlichtes Kohlensäure aus dem CH-Rest des CHJ_3 hervorgeht, andererseits aber es uns niemals gelang, in den restierenden Jodoformwasser- oder Jodoformglycerinabkochungen (durch etwaige Reduction von $AgNO_3$) Ameisensäure nachzuweisen, so lag von vornherein der Gedanke nahe, dass unter den von uns angenommenen Bedingungen ebenfalls Kohlenoxyd (das Anhydrid der Ameisensäure) oder Kohlensäure oder beide Gasarten zugleich aus dem Kohlenwasserstoffrest des Jodoforms entstehen könnten.

Die folgenden Versuche, hauptsächlich qualitativer Art, wurden im chemischen Laboratorium des Dr Otto Eberhard hieselbst unter besonderer Leitung dieses meines verehrten Freundes ausgeführt; sie führten zu völlig befriedigenden Resultaten, sowie zur Bestätigung der oben ausgesprochenen Vermutungen. Auf diese Resultate gründe ich eine neue Methode des Jodoformnachweises.

I. Zum qualitativen Nachweis der entstehenden Kohlensäure wurden die analytischen Apparate in folgender Weise arrangiert :

I	II	III	IV	V	VI	VII
Gasometer mit Luft gefüllt	Gefäss mit Kalilauge	Gefäss mit Kalilauge und Barium-hydrat	Glaskolben mit Jodoform-glycerin-mischung, im Glycerinbad	Reagens-glas mit etwas Wasser	20 c.c. 1/10 Barium-hydrat-lösung	Dieselbe Lösung

Die während der Dauer dieses Versuches (4 1/2 Stunden) durch IV geleitete Luft wurde durch die Vorlagen II und III von Kohlensäure befreit; V diente zur Aufnahme etwa übergehender Joddämpfe; VI und VII zur Absorption der durch gleichmässiges Erhitzen (100°C) der Jodoformglycerinmischung IV vermutlich entstehenden Kohlensäure. Nach Schluss des Versuches zeigten sich die Barytlösungen VI stark, VII weniger stark getrübt. Titration mit Normaloxalsäurelösung unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator ergab 8, 8 mgr. CO_2.

II. Zum Nachweis des Kohlenoxyds wurde folgender Apparat aufgestellt :

I	II	III	IV	V	VI
Gasometer mit Luft	Röhrchen mit Palladium-chlorür	Röhrchen mit Wasser	Jodoform-glycerin-mischung im Glycerinbad bei 100°C	Röhrchen mit Wasser	Röhrchen mit Jodkalilösung

VII	VIII	IX	X	XI
Phosphorturm	Röhrchen mit Wasser	Pyrogallus-saures Kali	Kupferchlorür	Kupferchlorür

Die sicher kohlenoxydfreie (II bräunte sich nicht) Luft wurde 4 Stunden durch IV bei 100°C durchgeleitet; V und VI dienten zur Aufnahme von Joddämpfen, IX zur Eliminierung des Luftsauerstoffs. Um jedoch eine Entwicklung von CO aus IX zu verhindern, ist noch als VII ein mit Phosphorstangen dicht gefüllter hoher Glascylinder eingeschaltet, in welchem bereits der Sauerstoff der Luft zum grössten Teile zur Bildung von phosphoriger Säure verbraucht wird. Die in X gelangende Luft ist, wie auch die Untersuchung einer Probe in Bunte's Bürette mit pyrogallussaurem Kali (nach Ausschaltung von X und XI) ergiebt, vollständig sauerstofffrei. Nach 4 Stunden wurden die Cu_2Cl_2 Lösungen der Gefässe X und XI ausgekocht und als Resultat 24,3 c.c. Gas in der

Hempel'schen Bürette aufgefangen. Zur bequemeren Analyse Ueberführung des Gasgemisches in Bunte's Bürette und Verdünnung mit Luft auf 98,5 c.c.; durch Schütteln mit pyrogallussaurem Kali wird sämtlicher Sauerstoff absorbiert; die restierenden 19,1 c.c. werden mit ammoniakalischer Kupferchlorürlösung tüchtig geschüttelt; als Differenz ergeben sich 0,7 c.c. Kohlenoxyd.

III. Zur weiteren Bestätigung des Kohlenoxyds modificierten wir den Versuch in der Weise, dass wir sämtliche in einer bestimmten Zeit durchgeleitete Luft (ohne CO_2) in einem grösseren Gefäss, das als Aspirator eingerichtet war, aufflngen und in diesem Gasgemisch das etwa vorhandene CO bestimmten. Das Arrangement war folgendes :

I	II	III	IV	V
Gasometer mit Luft	Schwefelsäure zum Trocknen	Natronkalkrohr	Jodoform mit Wasser angefeuchtet, im Glycerinbad bei 100°C	Wasser zur Jodabsorption
VI	VII	VIII	IX	X
Schwefelsäure zum Trocknen	Chlorcalciumrohr zum Trocknen	Natronkalkrohr	Natronkalkrohr	Glaskolben als Aspirator

In X fingen wir 3 Liter trockenes, kohlensäurefreies (durch VIII und IX) Gas auf und wiesen in der üblichen Weise (Schütteln mit ammoniakalischer Kupferchlorürlösung, Auskochen derselben und Messung des Gases in der Bürette) in demselben 0,0281 gr. CO nach; ferner wurde Palladiumchlorürlösung durch Schütteln mit dem Gase tiefschwarz. Daneben entstand (Wägung der Natronkalkröhren VIII und IX) 0,017 gr. CO_2 also ungefähr halb soviel CO_2 wie CO.

IV. Der folgende Schlussversuch dient sowohl zum qualitativen als auch zum quantitativen — mehr den Analytiker als den Pharmakologen interessierenden — Nachweis des Kohlenoxyds. Die Anordnung der Apparate war folgende :

I	II	III	IV	V	VI
Gasometer mit Luft	Schwefelsäure zum Trocknen	Natronkalkrohr zur Absorption der Kohlensäure der Luft	Jodoform mit etwas Glycerin	Wasser zur Jodabsorption, kühlgestellt	Schwefelsäure

VII	VIII	IX	X	XI
Chlorcalciumrohr	Natronkalkrohr	Verbrennungsrohr, mit Kupferoxyd beschickt	Natronkalkrohr	Natronkalkrohr

Die in IV eingeleitete Luft war also trocken, kohlensäurefrei und kohlenoxydfrei (wie $PdCl_2$ ergab). Die Jodoformglycerinmischung befand sich in einem Glaskolben IV mit eingeschliffenem Glasaufsatz, in dem Zu- und Ableitungsrohr eingeschmolzen waren. Die nur Stickstoff und Sauerstoff enthaltende, trockene Luft wird nun im Glaskolben IV mit CO_2

und CO vermengt; dieses Gasgemenge wird in VI und VII getrocknet, in dem vorher genau gewogenen Natronkalkrohr von Kohlensäure befreit, das CO im Verbrennungsofen IX durch Kupferoxyd zu CO_2 oxydiert, diese so entstandene, also dem CO entsprechende CO_2 wiederum in den Natronkalkröhren X und XI (die vorher genau gewogen) absorbiert und nach Bestimmung der Gewichtszunahme dieser Röhrchen (nach Schluss des Versuches) auf CO verrechnet.

Nach Beendigung des Versuches ergab sich eine bemerkenswerte Gewichtszunahme der Natronkalkröhren VIII und X (es fanden sich 0,037 gr. CO_2 und 0,07063 gr. CO), also ein neuer Beweis dafür, dass aus dem CH Rest des CHJ_3 bei 100°C und Luftzutritt Kohlensäure und Kohlenoxyd und zwar nahezu doppelt soviel CO als CO_2 entstehen. Diese Thatsache benutze ich nun als Grundlage für folgende neue Methode des Jodoformnachweises :

Die zu untersuchende Substanz wird, wenn sie in Lösung vorliegt, in einen Glaskolben gebracht und längere Zeit bei Luftzutritt auf 100°C erhitzt, am besten im Glycerinbade; ist sie in festem Zustande, so feuchtet man sie vorher zweckmässig mit etwas Wasser an oder mit Glycerin und verteilt alles auf möglichst grosse Fläche. Die durchgeleitete Luft muss kohlenoxydfrei sein, was am besten durch Palladiumchlorürlösung nachgewiesen wird; enthält sie bereits Kohlenoxyd, so muss dieses Gas vorerst durch Vorlegen von ammoniakalischer Kupferchlorürlösung eliminiert werden. Ist dies geschehen, schaltet man hinter dem Entwicklungskolben zunächst zur Absorption der Joddämpfe, soweit sie nicht in den oberen Teilen des Entwicklungskolbens oder in dessen Ableitungsrohr sublimiert sind, ein Röhrchen mit Wasser ein, dann ein Röhrchen mit normalem Blut, erzeugt in letzterem Kohlenoxydhaemoglobin und constatiert dieses spectroscopisch. Diese Methode gestattet, noch Kohlenoxyd bei 2,5 p. mille in der Luft nachzuweisen. Diesem Kohlenoxydgehalt entspricht eine Jodoformmenge, wie sie sich nach folgenden von mir aufgestellten Gleichungen leicht berechnet :

$$\text{I.}\quad 4CHJ_3 + 3O_2 = 6J_2 + 4CO + 2H_2O$$

$$\text{II.}\quad 2CHJ_3 + 5O = J_6 + 2CO_2 + H_2O$$

2,5 c.c. CO wiegen 0,003036 gr., diesen entsprechen nach Gl. I 0,04272 gr. Jodoform. Daneben entsteht aber CO_2 und zwar etwa halb soviel CO_2 wie CO, also : 0,001518 gr. CO_2; diese Menge CO_2 bedarf zu ihrer Entwicklung, wie sich aus Gl. II ergiebt, 0,01359 gr. Jodoform. Erhält also der erste durch das Entwicklungsgefäss hindurchgeleitete Liter Luft 2,5 c.c. CO aus diesem beigemischt, erst dann wird das Jodoform

nachweisbar, und zwar in einer Menge von 0,0563 gr. Fällt die spectroskopische Probe negativ aus, so muss zwecks Anreicherung des CO im Blute die Luftdurchleitung noch längere Zeit fortgesetzt werden.

Zur besseren Uebersicht gebe ich noch eine kurze Anordnung der Gefässe :

I	II	IIa	III	IV	V
Gasometer mit Luft oder Aspirator am Schluss der Reihe	Palladium-chlorürlösung	Kupferchlorürlösung bei CO-gehalt der Luft	Die auf Jodoform zu untersuchende Substanz in Wasser oder Glycerin	Röhrchen mit Wasser zur Absorption der Joddämpfe	Röhrchen mit normalem Blute, spectroscopisch zu untersuchen auf CO-Haemoglobin

Noch empfindlicher ist bekanntlich die Fodor'sche Methode des Kohlenoxydnachweises; in diesem Falle würde das von mir angegebene Verfahren sich so gestalten :

I	II	III	IV	V	VI	VII
Gasometer mit Luft	Palladium-chlorür-lösung	Entwicklungs-kolben mit dem Corpus delicti	Röhrchen mit Wasser	Bleizucker-lösung	Verdünnte Schwefel-säure	Palladium-chlorür-lösung

Ein in der Lösung VII auftretender schwarzer Niederschlag von Palladium beweist zuverlässig die Anwesenheit von Kohlenoxyd in der Luft, also Jodoform in III. Genau identificieren lässt sich das Jodoform erst durch die Entwicklung von Joddämpfen in III. Die obige Anordnung ist notwendig, da nach Wibel (1) neben dem Kohlenoxyd noch Ammoniak und Schwefelwasserstoff (Grubengas, Aethylen und Wasserstoff) Palladiumchlorür braun färben. Nach Fodor gelingt es noch 1 Theil Kohlenoxyd in 20000 Theilen Luft mit Sicherheit nachzuweisen oder $^1/_{20}$ c.c. CO in 1000 c.c. Luft; dieser Kohlenoxydmenge entspricht 0,001158 gr. Jodoform nach obigen Gleichungen (2); und thatsächlich ist es uns gelungen, minimale Mengen von Jodoform durch den Nachweiss des bei Luftzutritt und 100°C aus demselben entstehenden Kohlenoxyds darzuthun.

Ludwigslust i/Mecklenburg, 27 November 1900.

(1) Wibel : *Bericht an das Medicinalkollegium von Hamburg*, 19 Mai 1881.

(2) Die Richtigkeit dieser Formelgleichungen kann man dadurch erweisen, dass man 1) die entwickelte CO_2 genau wägt; 2) die entwickelte CO genau wägt (als CO_2); 3) das sublimierte und in Wasser gelöste Jod mit Natriumthiosulfat zu Jodalkali verwandelt, dann aus diesem mit Einschluss der im Wasser oder Glycerin angereicherten Jodwasserstoffsäure (cfr Teil I) mit chromsaurem Kali und Schwefelsäure sämtliches Jod freimacht und titriert, und 4) diese drei Werthe (J, CO, CO_2) mit den aus obigen Gleichungen sich ergebenden, den Molekulargewichten entsprechenden relativen Gewichtsmengen vergleicht.

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE U. PHYSIOL. CHEMIE ZU ROSTOCK
(DIR. PROF. R. KOBERT).

Einige Versuche über die Umwandlung des Jodoforms in freies Jod

VON

FRITZ ALTENBURG.

A) Historische Uebersicht.

Das von SERULLAS im Jahre 1822 zuerst dargestellte und von DUMAS 1834 analysierte Jodoform CHJ_3 wurde schon 1834 von GLOVER, 1836 von BOUCHARDAT und 1853 von RIGHINI D'OLLEGIO zur Einführung in den Arzneischatz empfohlen, aber ohne bedeutenden Anklang zu finden. Auch den Bemühungen von MAITRE (1857), FRANCHINI (1861), M. KENDRICK (1870) und A. LAZANSKY (1875) gelang es nicht, dem Jodoform einen Platz unter den Arzneimitteln des Wundverbandes zu sichern. Erst von 1877 an sehen wir den Ruf des Mittels von Jahr zu Jahr steigen, nachdem auch noch Männer wie BINZ, BEHRING, MOLESCHOTT, MOSETIG V. MOORHOF durch jahrelanges Studium zur Befestigung seiner Stellung beigetragen hatten.

Heute nimmt das Jodoform trotz einiger unangenehmen Eigenschaften (Giftigkeit, Geruch) eine dominierende Stellung unter den Verbandmitteln ein), und obgleich einige 30 Ersatzmittel im Laufe der Zeit vorgeschlagen sind, ist es bis jetzt keinem wirklich gelungen, dasselbe aus seiner bevorzugten Stellung zu verdrängen. Arzt und Publikum haben sich an dasselbe schon längst gewöhnt wie an einen guten Freund, sodass ein hervorragender Forscher sich folgendermassen aussprach : « Das Jodoform hat die wunderbar glückliche Eigenschaft für die Chirurgie, dass es nur aktiv wird, wo Zersetzung besteht. Ich möchte es mit einem guten

Aufpasser vergleichen, welcher sofort zuspringt, wenn seine Hülfe nötig ist; wenn die Hülfe nicht nötig, sich dagegen ruhig, und nicht störend verhält. »

In einer im Anfang des Jahres 1900 im Pharmakologischen Institut zu Rostock unter der Leitung von Prof. R. KOBERT von K. E. MARUNG (1) ausgeführten Arbeit « Ueber das Verhalten des Jods zum Harn », wird auf die seit 1863 bekannte Thatsache hingewiesen, dass Harn im Stande ist, freies Jod zu binden, und dass die nun entstandene Jodverbindung mit Stärkekleister nur nach Zusatz von HNO_3 Blaufärbung hervortreten lässt, bei Zusatz von verd. H_2SO_4 statt HNO_3 jedoch nicht. Im weiteren Verlauf berichtet MARUNG dann ferner über die Fähigkeit des Harns umgekehrt auch Jod abzuspalten, obwohl dies doch mit der Jodbindung auf den ersten Blick ganz unvereinbar zu sein scheint. MARUNG benutzte für die letzteren Untersuchungen zwei in Wasser lösliche Jodverbindungen, die Jodsäure, Acidum jodicum, und das Jodkali, Kalium jodatum der Pharmakopöen.

Herr Prof. KOBERT beauftragte mich nun, das Verhalten des Harnes und der Organextrakte gegenüber einer in Wasser unlöslichen Jodverbindung, dem Jodoform, zu untersuchen, nachdem ein weiter unten abgedruckter Fall von Jodoformvergiftung, der in Rostock zur Section kam, dazu dringenden Anlass geboten hatte.

Das Jodoform ist im Laufe der Jahre sehr oft nach vielen Richtungen untersucht worden, jedoch nur einmal von BINZ auf die Zersetzbarkeit durch ein Organ (Leber) und von BEHRING und DE RUYTER auf die durch Eiter. Im übrigen handelt es sich stets nur um Versuche, welche über die Zersetzbarkeit von Jodoform in Oel-, Glycerin- und Gummimischungen zwecks Sterilisation derselben, angestellt wurden.

Zu den besten Arbeiten, welche auch die bis dahin veröffentlichten Arbeiten über Jodoform gut zusammenfasst, gehört unzweifelhaft die von STUBENRAUCH (2). Derselbe verbreitet sich ausführlich über die Jodoformwirkung auf Bacterien-Kulturen und behandelt hierauf eigene Versuche, welche er mit im strömenden Wasserdampf sterilisierten Jodoformglycerinmischungen ausgeführt hat. Zum Schluss führt er alle diejenigen Körper an, welche im Stande sind, aus Jodoform Jod freizumachen. Er sagt :

---

(1) MARUNG : *Ueber das Verhalten des Jods zum Harn.* Inaug. Dissertat. Rostock, 1900. In erweiterter Form abgedruckt in diesen Archives internat. de Pharmacod. et de Thér. vol. VII, 1900, p. 369.

(2) *Das Jodoform und seine Bedeutung für die Gewebe.* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1893. Bd. 37., p. 405-492. Ein ausführlicheres Literaturverzeichnis folgt am Schluss.



« Das Jodoform wirkt auf die Gewebe des Körpers, doch nur dann, wenn es zersetzt ist. Innerhalb des Körpers findet eine Zersetzung des Jodoforms in reichlichem Masse statt, so namentlich in Wunden, in welchen lebhafte Reductionsvorgänge sich abspielen, (auch wo Ptomaine vorhanden sind), im Unterhautzellgewebe, im Darmtraktus, den grossen Körperhöhlen. Mit dem Albumin der Gewebesäfte bildet das aus Jodoform frei gewordene Jod Jodalbumin, welches, wenn flüssig, resorbiert werden kann, wenn nicht, weiter zersetzt wird. Den Körper verlässt das Jodoform in Form löslicher Jodverbindungen. Die lokale, wie auch die allgemeine Wirkung des Jodoforms ist eine protahierte Jodwirkung ».

In demselben Jahre, in welchem die STUBENRAUCH'sche Arbeit erschien, hielt H. ZEEHUISEN auf dem 4. Niederl. Kongress für Natur- und Heilkunde einen Vortrag (1) « Ueber die Umwandlung des Jodoforms im Thierkörper », in dem er zu folgenden Schlüssen kommt :

1. Das Jodoform erleidet nach innerer Einverleibung an der Applikationsstelle, d. h. im Magen und im Darmkanal, eine Zersetzung, durch welche ein grosser Teil des Jods frei wird. Bei dieser Zersetzung wird wahrscheinlich der Kohlenstoff in Form des Methangases frei. Ein kleiner Teil des Jodoforms wird unverändert mit den Fäces entleert.

2. Das aus Jodoform abgespaltene Jod entzieht dem Magen- und Darminhalte Alkali und zirkuliert in Form des Jodids im Kreislauf. Wird das Jod aber in zu grossen Mengen in kurzer Zeit frei, so gelangt nicht Jodalkali, sondern Jodwasserstoffsäure in das Blut. Dieselbe bildet sich durch Spaltung des Wassers unter dem Einflusse des freiwerdenden Jods.

3. Das Jod des Jodoforms wird mit dem Harn in der Regel ausschliesslich als Jodid eliminiert. In Ausnahmefällen sind in dem Harn ausserdem geringere oder grössere Mengen anderer, anorganischer Jodverbindungen vorhanden, wie Jodate und Zwischenprodukte zwischen Jodaten und Jodiden.

4. Sehr unwahrscheinlich ist die Entstehung einer Jodeiweissverbindung oder etwaiger anderer organischer Jodverbindungen im Tierkörper, da bei Fütterungsversuchen mit Jodoform, dasselbe niemals in Form organischer Verbindungen im Harn aufzufinden war.

5. Vom Blut wird kein Jod aus Jodoform abgespalten.

BINZ fasst die Jodoformwirkung in der Weise auf, dass das vom menschlichen Fett gelöste Jodoform, im Kreislauf durch den Körper geführt, hier zu Jod reduziert wird. Das freie Jod wird nun nach ihm von

(1) Vergl. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1893. I, pag. 524.



dem im Körper reichlich vorhandenen Zelleiweiss ergriffen. Da ausserdem im Körper Kali- und Natriumsalze vorhanden sind, so wird es mit diesen die betreffenden Verbindungen bilden und hierauf gelöst den Körper verlassen. Ausserdem, sagt BINZ, wird nicht alles Jodoform im Organismus so gespalten.

Einer gleichen Auffassung huldigt HÖGYES.

MOSETIG fasst die Wirkung des Jodoforms als eine Wirkung von Jodoformdämpfen auf.

Wie man aus den vorstehenden Auszügen ersehen kann, nehmen fast alle Experimentatoren eine Abspaltung von Jod im Organismus als Hauptbedingung für die Wirksamkeit des Jodoforms an. Da ist es denn interessant, auch solche Autoren zu Worte kommen zu lassen, welche von einer Jodabspaltung nichts wissen wollen. SENGER(1) z. B. hat bei tagelanger Einwirkung von Jodoform auf Hautwunden kein freies Jod nachweisen können.

Den jedenfalls merkwürdigsten Satz hat jedoch Generalarzt a. D. MÜLLER(2) in einer in der Zeitschrift « Der Aerztliche Praktiker » als Schluss einer von ihm veröffentlichten Arbeit ausgesprochen. Er sagt : « Natürlich ist es mir an sich peinlich, dass ich in dieser Materie mich im Widerspruch gegen fast alle Autoren befinde. Die einzigen beiden Autoren, welche es betonen, dass die Theorie vom Freiwerden des Jods aus dem beigebrachten Jodoform nicht bewiesen sei, sind HAYN und ROVSING(3). »

Ich bemerke erklärend, dass diese Autoren bei Ausschluss von Körpersäften mit trockenem Jodoform und trockenen Bacterien arbeiteten und daher keine Spaltung des Jodoforms erhalten konnten. MÜLLER fährt dann fort : « Alle die anderen, übrigens so bedeutenden und exacten Forscher werden erst dann zu wirklichen Fortschritten auf diesem Gebiete gelangen, wenn sie die unglückliche Voraussetzung der Abspaltung des Jods aus dem einverleibten Jodoform fahren lassen. »

Der Zweck dieser Arbeit soll nur der sein, von Neuem nachzuweisen, dass das dem Organismus einverleibte Jodoform von gewissen Teilen des Tierkörpers zerlegt wird, und welche Organe die grösste Menge Jod abzuspalten im Stande sind.

---

(1) Dr EMIL SENGER : *Ueber die Einwirkungen unserer Wundmittel auf den menschlichen Organismus, und über ihre Leistungsfähigkeit.* Langenbeck's Archiv. Bd. 38, Heft 4, pag. 31.

(2) MÜLLER : Der Aerztliche Praktiker, 1894, no 8, pag. 202.

(3) HAYN u. ROVSING : Fortschritte der Medizin, 1887, pag. 303.



Die Art der Verbindungen, welche das freiwerdende Jod im Körper secundär eingeht, ob organisch oder anorganisch, müssen, nachdem hier der Beweis der Jodabspaltung geliefert worden sein wird, später auszuführende Arbeiten klarstellen.

B) **Methodik der Untersuchungen.**

Wie schon oben angeführt, gab die Anregung zu dieser Arbeit die Untersuchung, ob Urin auf Jodoform Jod abspaltend einwirkt. Natürlich haben wir uns aber nicht auf den Harn beschränkt. Es wurden vielmehr nach und nach, nach unten zu beschreibender Methode, auch Blut, Eiter, Leber, Lunge u. s. w., d. h. die drüsigen Organe, ferner Fettarten, Eiweissarten tierischen und pflanzlichen Ursprungs, sowie einige im gewöhnlichen Leben vorkommende Bakterien und Pilze untersucht. Ferner wurde der Versuch gemacht, aus einigen stark jodabspaltenden Organen Extrakte herzustellen, um eventuell den Beweis zu liefern, dass nicht nur die lebenden Kulturen und Gewebe allein im Stande sind, jodabspaltend zu wirken.

Die Untersuchungsmethode für Urin, Blut, Eiter und Organteile war folgende: Soweit die zu untersuchenden Stoffe nicht im flüssigen Zustande vorhanden waren, wurden sie fein zerkleinert. Dann wurden 100,0 gr. ni einem Mörser mit Jodoform gemischt, und zum Zweck der Ausschliessung von Fäulnis mit soviel 2 % Fluornatriumlösung vermischt, dass ein dickflüssiger Brei vorhanden war. Dieser wurde bei Luftabschluss im Brüteapparat 24 Std. bei 37°5 digeriert. Nach dieser Zeit wurde die ganze Masse mit Wasser verdünnt, zur Coagulation des Eiweisses vorsichtig mit Acidum aceticum versetzt und erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, der Rückstand ausgewaschen und die Flüssigkeit mit Wasser auf 200 c.c. gebracht.

Die Auszüge waren in der Mehrzahl klar und von hellgelber Farbe.

Die Ausführung der Untersuchung bei den reinen Eiweisstoffen, verlief etwas anders. 1,0 des Präparates wurde mit 0,1 Jodoform und Wasser in einem Mörser angerieben, und 24 Stunden im Brutapparat bei 37°5 belassen. Der Lösung wurden stets einige Tropfen (8—10) NaOH-Lösung hinzugefügt, um etwa abgespaltenes Jod als Jodnatrium zu binden. Den löslichen Eiweissverbindungen wurde zum Ausfällen des Eiweisses Alcohol zugesetzt. Die in Wasser unlöslichen Präparate wurden filtriert, der Rückstand ausgewaschen, und die Lösung mit Wasser auf 50 c.c. gebracht.

Die Ausführung der Untersuchung bei den Pilzen und Bacterien



geschah in folgender Weise: Die Kulturen wurden mit Jodoform bestreut und mit 20 c.c. Wasser mittelst eines Glasstabes vermischt. Nach 24 stündigen Stehen im Brüteschrank wurden 2 c.c. der Flüssigkeit mit Chlorzinkstärkelösung und Acidum nitricum auf Jod untersucht.

Die Bestimmung des freien Jods verlief nach dem nachstehenden Schema. 20 c.c. des nach obiger Methode erhaltenen Auszuges wurden mit der gleichen Menge Wasser verdünnt. Zu dieser Lösung wurden Chlorzinkstärkelösung und 10—12, höchstens 15 Tropfen Acidum nitricum purum hinzugesetzt. Die Lösung färbte sich sofort von dem freiwerdenden Jod blau. Der Jodgehalt, d. h. die Menge des ausgeschiedenen Jods wurde mittelst $^1/_{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung bestimmt und zwar nach der Gleichung 1 c.c. $^1/_{10}$ N-$Na_2S_2O_3$ = 0,0127 gr. freies Jod.

Arbeitet man schnell, so lässt sich die Jodmenge sehr genau bestimmen, denn die Einwirkung der sich aus der überschüssigen Salpetersäure und dem in der Lösung vorhandenen Natriumtetrathionat $Na_2S_4O_6$ bildenden schwefligen Säure aut das gebildete Jodnatrium tritt erst nach einigen Minuten ein, indem wiederum Jod frei wird, und dieses den überschüssigen Chlorzinkstärkekleister blau färbt.

Zur Kontrolle führte ich die von QUAEDVLIG angegebene Methode aus. Derselbe lässt das mittelst Salpetersäure freigemachte Jod mit Palladiumchlorür als Palladiumjodür bestimmen. Da die so erhaltenen Zahlen aber mit den auf titrimetrischem Wege gefundenen übereinstimmten, so blieb ich bei der ersten schneller zum Ziele führenden Methode, obwohl ich weiss, dass gegen dieselbe a priori Bedenken erhoben werden könnten und mussten.

C) Die Versuche im Einzelnen.

I. Versuche mit Harn.

Die ersten Untersuchungen betrafen, wie ich schon früher erwähnte, die Jodabspaltbarkeit der Urins.

Hatte Urin sowohl aus Jodkalium, wie auch aus Jodsäure, schon im Reagenzglase bei Anwesenheit von verdünnter Schwefelsäure nach ganz kurzer Zeit Jod abgespalten, so blieb trotzdem beim Zusammenbringen von Jodoform mit demselben Urin jegliche Zerlegung auch bei Anwesenheit von Salpetersäure aus. Selbst nach 24 stündigem Stehen bei 38° im Brüteschrank war keine Spur Jod nachzuweisen.

Untersucht wurden normaler Kaninchen- und Hundeharn, sowie Harne verschiedener kranker und normaler Menschen.

Einige weitere Untersuchungen, welche Marung mit zwei im Harne stets vorkommenden Körpern, dem Rhodan und der Harnsäure, angestellt hatte, und mit denen er bei Kalium jodatum und Acidum jodicum Erfolge hatte, blieben bei dem Jodoform erfolglos; d. h. es trat keine Jodabspaltung ein. Rhodan und Acidum uricum wurden dabei sowohl einzeln als auch zusammen in Lösungen, und zwar in dem Verhältnis, in dem sie im Harn vorzukommen pflegen, angewandt.

Nach allen diesen Versuchen kann man also behaupten, dass *Jodoform, welches bei ärztlichen Manipulationen in die Harnblase hineingelangt, dort wohl meist nicht gespalten, sondern mit dem Urin unverändert entleert wird.*

II. Versuche mit Blut.

Frisches Kaninchenblut wurde noch warm mit Jodoform gemischt und im Brüteschrank bei 38° 24 Stunden unter wiederholtem Aufschütteln des Jodoforms stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde mit Wasser verdünnt, das Jodoform abfiltriert und die Flüssigkeit coaguliert. Die nur schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit wurde dann mittelst Chlorzinkstärkelösung und Salpetersäure auf freies Jod untersucht. Dieselbe fiel negativ aus.

Der nach mehrmaltigem Extrahieren erhaltene Blutkuchen wurde nicht weiter beachtet, da freies Jod ja in Lösung hätte gegangen sein müssen.

Eine weitere Blutuntersuchung wurde getrennt an den roten Blutkörperchen und dem gelblich gefärbten Blutserum vorgenommen. Mit den roten Blutkörperchen hatte es seine Schwierigkeiten, da durch das verschiedentliche Eindampfen der Lösungen immerhin durch die Hitze, etwas zersetztes Jodoform vorhanden sein könnte. Trotzdem ergab die zuletzt erhaltene fast farblose Flüssigkeit bei der Untersuchung keine Spur von Jodreaction. Ebenso war auch das Blutserum ohne jegliche Wirkung auf das Jodoform geblieben.

Untersucht wurde Hunde-, Kaninchen-, Katzen- und Rinderblut.

Nach diesen Resultaten *kann ich die Untersuchungen von* H. Zeehuisen *bestätigen, welcher angiebt, dass Blut nicht im Stande ist, aus Jodoform Jod abzuspalten.*

III. Versuche mit Eiter.

Die jetzt folgende Untersuchung sollte eine Bestätigung der von Behring und de Ruyter aufgestellten Behauptung bringen, wonach Eiter in Stande ist, aus Jodoform Jod abzuspalten.

Ich habe nun zwar eine andere Untersuchungsmethode eingeschlagen,



konnte aber selbst nach achttägigem Stehen einer Jodoform-Eitermischung im Brüteschrank keine Spur von abgespaltenem Jod nachweisen. Es muss sich bei jenen Autoren trotz versuchter Sterilität doch wohl um eine schliessliche Bilding von Fäulnissprodukten gehandelt haben, welche auf das Jodoform spaltend einwirkten, oder um einen prinzipiell verschiedenen Eiter.

IV. Einige durch die vorstehenden Versuche veranlasste Ueberlegungen und weitere Versuche.

STUBENRAUCH sagt in seiner schon citierten Arbeit « *Das Jodoform und seine Bedeutung für die Gewebe* » über BEHRING's Versuche folgendes : « BEHRING hat in Gemeinschaft mit DE RUYTER Eiter auf Jodoformspaltungsvermögen untersucht, und zwar auf folgende Weise. In dem Glase, in welchem sich der Eiter befand, wurde ein mit sterilisiertem Wasser gefüllter Dialysator angebracht und der Apparat in den Brutschrank gestellt. In den ersten Tagen befand sich im Dialysator keine Jodverbindung, auch kein freies Jod; dagegen fand er nach einigen weiteren Tagen, eine Jodverbindung. »

Eine Verbindung wie sie BEHRING gefunden haben will, könnte in diesem Falle nur eine Jodeiweissverbindung sein. Die meisten derartigen Verbindungen sind allerdings unlöslich und die wenigen löslichen sind nicht dialysirbar. Aus diesen Gründen liegt die Vermutung einer allmählichen mikrobischen Infection sehr nahe; die dabei entstandenen Fäulnissprodukte und äussere Einflüsse dürften bei der Spaltung des Jodoforms mitgewirkt haben.

Bei meinen Eiteruntersuchungen habe ich folgenden Weg eingeschlagen : Ich habe den aus der Klinik erhalten Eiter in zwei Theile geteilt und unverdünnt mit Jodoform gemischt. Beide Gläser stellte ich nun verschlossen in den Brüteschrank, und zwar blieb das eine 24 Stunden und das andere 8 Tagen bei 38°C darin stehen.

Nach Ablauf von 24 Stunden teilte ich den Inhalt des einen Gefässes, wieder in zwei Teile. Den einen von diesen beiden Teilen coagulierte ich nach dem Verdünnen mit Wasser mittelst Essigsäure. Nach dem Erkalten und Filtrieren prüfte ich die Flüssigkeit mit Chlorzinkstärkelösung und Salpetersäure auf Jod. Eine Blaufärbung trat nicht ein, folglich war weder freies Jod noch auch eine Jodverbindung vorhanden.

Da man nach BEHRING's Angaben nach einigen Tagen Jodreaktionen erhalten sollte, so führte ich meine weiteren Untersuchungen folgendermassen aus : Ich setzte zu der zweiten Hälfte des ersten Teiles und zu der Menge, welche 8 Tage stehen sollte, eine stark verdünnte Lösung von

Natronlauge (1 : 50). Ich verfolgte damit den Zweck, einen löslichen Jodeiweisskörper zu erhalten. Ist nämlich bei Gegenwart von Eiweiss Jod vorhanden, so wird sich aller Wahrscheinlichkeit nach jodsaures Natrium oder Jodnatrium neben Jodeiweiss bilden.

Nach weiteren 24 Stunden untersuchte ich nun, nach dem Verdünnen mit Wasser, ohne zu koagulieren, den kleineren zweiten Teil, konnte jedoch eine Jodverbindung nicht nachweisen.

Nach 8 Tagen untersuchte ich dann den letzten Teil, aber mit demselben negativen Ergebnis.

Zieht man nun das Gesammtresultat der drei Untersuchungsreihen, so lautet dies, dass *Urin, Blut und Eiter nicht im Stande sind, aus Jodoform Jod abzuspalten, wofern man die von mir beobachteten Massnahmen beobachtet.*

Im Anschluss an diese Untersuchungen wollen wir uns gleich noch mit den Untersuchungen von STUBENRAUCH und MÜLLER befassen, welche wegen des Jodoforms einen längeren litterarischen Streit ausgefochten haben, ohne aber schliesslich zu einem befriedigenden Resultate zu kommen. Beide haben, wie gesagt, Untersuchungen von Jodoform in verschiedenen Lösungsmitteln, welche sie einesteils mit strömenden Wasserdampf sterilisiert hatten, und welche sie anderenteils bei gewöhnlicher Temperatur in weissen oder braunen Gläsern, bei Tageslicht und unter Lichtabschluss haben stehen lassen, vorgenommen.

Dass Jodoform in Lösungen mit Glycerinalcohol, Aether und fetten Oelen, schon bei gewöhnlicher Temperatur, oft sogar auch unter Lichtabschluss, zersetzt werden, ist eine Thatsache, die wohl einem jeden, der damit zu thun gehabt, bekannt ist. Die Lösungen färben sich sehr bald braun, was von dem ausgeschiedenen Jod herrührt. v. STUBENRAUCH hat nun Mischungen von Jodoform mit Glycerin und Emulsionen von Jodoform mit Gummischleim der Sterilisation mittelst strömenden Wasserdampfes unterworfen. Wandte er diese Mischungen zu subkutanen Injektionen beim Menschen an, so traten in jedem Falle oft recht bedenkliche Vergiftungserscheinungen auf. Untersuchte man die Lösungen resp. Mischungen, so stellte sich heraus, dass in denselben freies Jod enthalten war. Dass aber freies Jod, selbst in kleinen Mengen in den menschlichen Körper gebracht, toxisch wirkt, ist eine längst feststehende Thatsache.

Kommen wir nun nach dieser kleinen Abschweifung zu den Untersuchungen oben genannter Autoren zurück, so ist deren Ergebnis kurz folgendes : « In Lösung gebrachtes Jodoform spaltet, durch äussere Einflüsse unterstützt, sehr schnell Jod ab ».

Im Anschluss hieran ist es vielleicht ganz angebracht, noch auf einen

anderen Punkt MÜLLER's hinzuweisen, welcher auch von B. FISCHER bestätigt wurde. Beide behaupten nämlich, dass eine Abkochung von Jodoform in destilliertem Wasser mit Chloroform und Acidum nitricum fumans Jodreaktion giebt. Aus der Art wie MÜLLER dies beschrieben hat, kann man auf eine Zersetzung des Jodoforms durch Wasser bei Siedehitze schliessen.

Sehen wir uns nun aber die betreffenden Versuche genauer an, so kommen wir dabei zu folgendem Resultat : Befeuchtet man Jodoform in einem Reagenzglase mit Acidum nitricum fumans und schüttelt hierauf die Masse mit Chlorzinkstärkelösung auf, so erhält man, *schon ohne Kochen,* eine blau gefärbte Flüssigkeit. Die Blaufärbung rührt von abgespaltenem Jod her.

Ich habe die zwei nachstehenden Proben angestellt, um zu beweisen, dass *durch kurzes Kochen mit Wasser kein freies Jod abgespalten wird*, sondern, dass die Färbung des zum Ausschütteln benutzten Chloroforms von in Wasser noch gelöst gewesenem Jodoform herrührte, welches erst secundär, d. h. nach dem Hinzufügen der Säure, von dieser zersetzt wurde.

Ich erhitzte 0,5 gr. Jodoform mit 20 c.c. dest. Wasser bis zum Sieden, filtrierte die Lösung sofort ab, und teilte sie in drei Teile. Nach drei Stunden filtrierte ich den ersten Teil von dem abgeschiedenen Jodoform ab. Zu dieser nun auf Stubentemperatur abgekühlten Flüssigkeit setzte ich 2 c.c. Chloroform und 5 Tropfen rauchende Salpetersäure; dabei trat eine deutliche Jodfärbung des Chloroforms ein.

Die ebenfalls von dem ausgeschiedenen Jodoform abfiltrierte Flüssigkeit des zweiten Teiles setzte ich eine Zeit lang in eine künstlich hergestellte Kältemischung. Nach dem Auftauen filtrierte ich dieselbe nochmals und fügte dann erst Chloroform und rauchende Salpetersäure hinzu, aber ohne eine Reaktion zu bekommen. Die Jodfärbung trat vielmehr erst nach dem Hinzufügen einiger Jodoformkrystalle ein. Hinzufügen will ich noch, dass ich in den letzten flüssigen Resten, die in dem Reagenzglase, in welchem ich die künstliche Abkühlung vorgenommen hatte, enthalten waren, unter dem Mikroskop Jodoformkrystalle nachweisen konnte.

Ich habe diese, nach meiner Meinung wichtigen Versuche, im Laufe der Arbeit, verschiedentlich wiederholt und zwar immer mit denselben Resultaten, und muss auf Grund derselben behaupten, dass *einfaches Aufkochen von Jodoform mit Wasser, keine Jodabspaltung bedingt.*

Dass beim Kochen von Jodoform mit Wasser kein freies Jod

abgespalten wird, kann man natürlich auch dadurch beweisen, dass man zu der abgekühlten Flüssigkeit Chlorzinkstärkelösung hinzufügt. Dabei tritt nie Bläuung, d. h. nie Jodreaktion ein.

Die Reactionen, welche die beiden obengenannten Autoren erhalten haben, rühren daher einzig und allein von im Wasser noch gelöst gewesenem Jodoform her. Nach meinen Versuchen kann man sich also die Angaben der beiden Autoren ohne Zwang folgendermassen erklären: Wässrige Jodoformabkochungen enthalten stets etwas Jodoform gelöst, welches sich nur durch Ausfrieren sicher entfernen lässt. Wird diese Operation nicht ausgeführt, so löst das hinzugefügte Chloroform das Jodoform aus dem Wasser aus, und dieses im Chloroform gelöste Jodoform erst wird von der rauchenden Salpetersäure zersetzt. Daher die Jodreaktion.

Hieran will ich gleich noch eine andere Probe anschliessen, welche für meine späteren Untersuchungen von Wichtigkeit war.

Im weiteren Verlauf der Arbeit hatte ich, wie ich schon früher erwähnt habe, zum Extrahiren der Organen viel mit 2 % Fluornatriumlösung und zum Coagulieren von Eiweiss mit Acid. acetic. dil. zu thun. Ich musste also vor allen Dingen feststellen, ob das Jodoform etwa nicht von einem dieser Körper schon zersetzt wurde. Zu diesem Zwecke führte ich die Kontrollversuche folgendermassen aus: Ich kochte 0,5 gr. Jodoform mit 20 cc. Fluornatriumlösung auf und fügte dann 8—10 Tropfen Acid. acetic. dil. hinzu; nach dem nochmaligen Aufkochen kühlte ich die Flüssigkeit ab, und fügte ihr nun Chlorzinkstärkelösung und Acid. nitric. pur. hinzu. Da eine Jodreaktion nicht eintrat, so musste ich annehmen, dass beide Körper nicht zersetzend auf Jodoform einwirken.

V. Versuche an menschlichen und tierischen Organteilen.

Die Untersuchungsmethoden habe ich schon früher angegeben. Hier handelt es sich nur noch darum, wieviel Jod von den einzelnen Organen abgespalten wird.

Die für meine Untersuchungen verwendeten Organe tierischen Ursprungs habe ich von normalen, gesunden Tieren genommen. Hunde, Katzen und Kaninchen habe ich selbst geschlachtet. Die Organe vom Kalb, Rind, Schwein und Pferd habe ich stets in frischem Zustande vom Schlächter erhalten. Es sind also in allen Fällen nur ganz frische Substanzen verarbeitet worden.

Die menschlichen Organe habe ich sofort nach der Sektion verarbeitet, und sind daher auch hier Fäulnissprodukte, welche störend gewirkt



haben könnten, nach Möglichkeit vermieden. Wie ein Blick auf die Tabellen zeigt, schwanken die erhaltenen Jodzahlen meist nur in ganz geringen Grenzen. Eine Ausnahme machen nur die drüsigen Organe und zwar vor allen Dingen die Hoden. Im übrigens verweise ich auf die nachfolgende Tabelle. (siehe p. 153).

Ueberblicken wir diese Tabelle, so sehen wir, dass *im Gegensatz zu Harn, Blut und Eiter den Organen des Menschen und der Tiere eine jodoformzerlegende Kraft innewohnt, welche bei einzelnen Organen wie Prostata, Dickdarm und namentlich Hoden recht beträchtlich ist.* Der Arzt muss daher beim Verbinden oder Bestreuen aller dieser Gewebe bzw. Organe auf Freiwerden von etwas Jod rechnen. *Dieses freiwerdende Jod ist das desinfizierend, antituberkulös, aber auch das giftig Wirkende.* Sehr bald pflegt es jedoch eine lockere Verbindung mit Eiweiss einzugehen und dadurch die dem freien Jod zukommende enorme Giftigkeit wieder einzubüssen. Immerhin halte ich mich für berechtigt gerade beim Hoden und beim Dickdarm, wo ja so oft mit Jodoform behandelt wird, zur Vorsicht zu raten. Ueberhaupt sind *Unterleibserkrankungen lieber gar nicht mit Jodoform zu behandeln,* wie der im Anhang dieser Arbeit angeführte Sektionsbericht unseres Rostocker pathologischen Institutes von Neuem beweist.

Wenn BEHRING, v. MOSETIG-MOORHOF, KOCHER und noch während der Niederschrift dieser Arbeit ANSCHÜTZ immer wieder betonen, dass *die Jodoformwirkung beim Menschen nicht mit der Jodwirkung identificiert werden dürfe, so kann ich dies, obwohl es früher auch die Pharmakologen angenommen zu haben scheinen, im Princip nicht gelten lassen.* In beiden Fällen ist das einzig Wirksame das freie Jod, nur entsteht dies bei der therapeutischen Jodoformwirkung successiv und scheint von den meisten Patienten wieder rasch gebunden und relativ unschädlich gemacht zu werden. Ich hoffe, dass weitere Untersuchungen unseres Institutes zur Lösung dieser wichtigen Frage noch weiteres Material beibringen werden.

TABELLE I.

Nähere BEZEICHNUNG DES ORGANS und der ABSTAMMUNG DESSELBEN	Nach 1-stündiger Maceration auf 100,0 Gramm des Organs berechnet	Nach 24-stündiger Maceration: auf 100,0 Gramm des Organs berechnet	Nach 24-stündiger Maceration: auf das ganze Organ berechnet	Normal Gewicht des ganzen Organes	ZUSTAND DES ORGANS (Normal oder pathologisch und welche Krankheit)
	gr. Jod	gr. Jod	gr. Jod	gr.	
Leber von Mensch . . .	0,2794	0,3084	5,7208	1855,0	Sepsis.
» » » . . .	—	0,1926	3,5149	1825,0	Pseudoleukämie.
» » Hammel . .	—	0,0908	—	—	Normal.
» » Kaninchen . .	—	0,0952	—	—	»
» » Katze . . .	—	0,1128	—	—	»
» » Hund . . .	—	0,1192	—	—	»
» » Hund . . .	—	0,1016	—	—	»
» » Katze . . .	—	0,1128	—	—	»
Milz von Mensch . . .	0,1524	0,2032	0,5080	250,0	Sepsis.
» » Mensch . . .	—	0,1778		240,0	Pseudoleukämie.
» » Schwein . . .	—	0,3782	—	—	Normal.
» » Hammel . . .	—	0,3062	—	—	»
» » Hund	—	0,1442	—	—	»
Niere von Mensch . . .	0,1778	0,2744	0,4116	150,0	Schrumpfniere.
» » Mensch . . .	—	0,1926	0,3469	180,0	Pseudoleukämie.
» » Schwein . . .	—	0,2540	—	—	Normal.
» » Hammel . . .	—	0,3302	—	—	»
» » Hammel . . .	—	0,3258	—	—	»
» » Mensch . . .	—	0,2268	—	—	Mit Streptococcen.
» » Hund	—	0,1270	—	—	Normal.
Herz von Mensch . . .	0,1778	0,1924	—	—	Schrumpfniere.
» » Mensch . . .	—	0,1262	—	—	Pseudoleukämie.
Lunge von Mensch . . .	—	0,1262	—	—	Pseudoleukämie.
» » Mensch . . .	—	0,1962	—	—	Mit Streptococcen.
» » Hund . . .	—	0,1735	—	—	Normal.
Fleisch von Pferd . . .	0,1399	0,1704	—	—	Normal.
» » Kalb, Rind,	ergab nichts	ergab nichts	—	—	»
Hammel, Schwein,	»	»	—	—	»
Kaninchen	»	»	—	—	»
Haut von Mensch . . .	—	0,1270	—	—	Norm. (von Erhängtem)
Magen von Kaninchen . .	—	0,1354	—	—	Normal.
» » Katze . . .	—	0,2382	—	—	»
» » Hund . . .	—	0,1524	—	—	»
Euter der Kuh	—	0,08620	—	—	»
Blutserum von Rind . .	ergab nichts	ergab nichts	—	—	»
Dünndarm von Mensch. .	—	0,0228	—	—	Von einem Kinde.
» » Katze I. .	—	0,3382	—	—	Normal.
» » Katze II. .	—	0,2984	—	—	»
v. Hund (unterer Teil)	—	0,0762	—	—	»
v. Hund (oberer Teil)	—	0,1692	—	—	»
Fettgewebe von Rind. . .	—	geben keine Jodreaction	—	—	»
» » Hammel .	—		—	—	»
» » Kaninchen (Nierenfett)	—		—	—	»
» » Oleum Cacao	—		—	—	»
» » Mensch . .	—	giebt Jodreact.	—	—	»
Pankreas von Hund I. . .	—	0,1730	—	—	»
» » Hund II. .	—	0,1600	—	—	»
» » Katze. . .	—	0,3160	—	—	»
» » Schwein . .	—	0,1700	—	—	»
Lymphdrüsen von Hund .	—	0,1494	—	—	»
» » Katze .	—	0,1280	—	—	»
Dickdarm von Hund I. .	—	0,3556	—	—	»
» » Hund II. .	—	0,4220	—	—	Höhe d. Verdauung
Speicheldrüsen von Hund .	—	0,1410	—	—	Normal.
Prostata von Hund . . .	—	0,3000	—	—	»
Gehirn von Hund . . .	—	0,0828	—	—	»
Hoden von Hund I. . .	—	0,528	—	—	»
» » Hund II. . .	—	0,512	—	—	»
» » Stier	—	0,490	—	—	»
» » Hahn . . .	—	0,320	—	—	»

VI. Versuche an tierischen und pflanzlichen Eiweisstoffen, Eiweisspräparaten und Fermenten.

Auch hier ist schon eingangs die Untersuchungsmethode angegeben. Es erübrigt daher nur noch auf Einzelheiten hinzuweisen, welche ich wahrzunehmen Gelegenheit hatte.

Ich habe nämlich hier die Beobachtung gemacht, dass *Oelsamen, wie Semen Ricini, Semen Crotonis und Semen Cannabis, wofern dieselben im nicht entölten Zustande verarbeitet wurden, erhebliche Jodabspaltung gaben; wurden dieselben dagegen entölt verarbeitet, so gaben sie keine Reaction, welche auf Jodabspaltung hinwies.* Der Grund hierfür ist jedenfalls in der leichten Zersetzbarkeit der Jodoformöllösungen zu suchen.

Ferner habe ich die Beobachtung gemacht, dass die *Eiweisspräparate tierischen Ursprungs, wie Somatose, Soson, Nährstoff Heyden und Hühnereiweiss, Jodoform zersetzen. Dagegen verhalten sich die ungiftigen Eiweisspräparate pflanzlichen Ursprungs sowie die Kaseïnpräparate gegen Jodoform indifferent.*

Die untersuchten Fermente, sowie Pepsin-Salzsäuremixtur und Glykogen verhalten sich dem Jodoform gegenüber ebenfalls wirkungslos.

Auch hier verweise ich auf nachstehende Tabelle.

TABELLE II.

Laufende N°	BEZEICHNUNG DER STOFFE	ERGEBNISS DER UNTERSUCHUNG
1	Hühnereiweiss . . .	100,0 spalteten 0,0446 gr. Jod ab.
2	Somatose	
3	Soson	Diese Nährmittel wirkten jodabspaltend, aber geringer als Huhnereiweiss.
4	Nährstoff Heyden . .	
5	Eucasin	
6	Plasmon	
7	Tropon	Diese Nährmittel lieferten keine Jodreaction, wirkten also nicht jodoformzerlegend.
8	Nutrose.	
9	Sanose	
10	Sanatogen	
11	Erdnusskuchen entölt .	
12	Baumwollensamen » .	
13	Maiskuchen » .	
14	Hanfkuchen » .	Diese Pflanzeneiweissstoffe ergaben keine Jodreaction, wirkten also nicht jodoformzerlegend.
15	Leinkuchen » .	
16	Sem. Abri. precat. » .	
17	Sem. Ricini » .	
18	Sem. Crotonis » .	
19	Papajotin	
20	Pankreatin	
21	Trypsin	
22	Diastase	Diese Enzyme ergaben keine Jodreaction, wirkten also nicht jodoformzerlegend.
23	Invertin	
24	Pepsin	
25	Pepsin + Salzsäure . .	
26	Glykogen	Wirkte nicht jodoformzerlegend.

VII. Versuche an Mikroorganismen.

Ueber die Einwirkung von Jodoform auf das Wachstum der Bacterien haben z. B. Dr. CARL S. HAEGLER und Professor NEISSER in ihren Arbeiten ausführlich berichtet.

Der Zweck meiner Arbeit ist nur der, nachzuweisen, ob Mikroben bei der von mir gewählten Untersuchungsmethode überhaupt im Stande sind, aus Jodoform Jod abzuspalten. Eine Prüfung auf Wachstumshemmung der Bacterien habe ich, da dies nicht im Rahmen der Arbeit lag, unterlassen.

Um nun bei der Untersuchung ganz sicher zu gehen, musste ich vorher wieder einige Vorproben machen.

Zu diesem Zwecke setzte ich zuerst *Agar-Agar-*, *Pepton-*, und *Gelatinenährböden* für sich mit Jodoform gemischt acht Tage lang in den Brüteschrank, und untersuchte täglich eine kleine Probe, jedoch *mit einem stets negativen Erfolge*.

Ebenso habe ich es bei den Untersuchungen der Kulturen gemacht.

Die Zeichen in den nachstehenden Tabellen bedeuten : O = spaltet nicht; + spaltet ab. Zur Verwendung kam immer eine Reagenzglaskultur (auf Gelatine oder Agar) auf die in der letzten Spalte der Tabelle angeführte Flüssigkeitsmenge. Am Ende der Tabelle finden sich Angaben über die Einwirkung der Mikroben auf Jodkalium. Die Pilze wurden durchweg in Reinkulturen verwendet; einen Teil derselben war Prof. A. THIERFELDER so liebenswürdig uns zu überlassen. Alle Versuche wurden im Brüteschrank, bei etwa 38° vorgenommen. Die Kulturen, bei welchen kein Datum angegeben ist, waren frische. Die Versuche wurden im März 1900 angestellt.

TABELLE III.

Laufende Nr.	NAME DER MIKROBEN	Nach 24 Stunden	Nach 2 Tagen	Nach 3 Tagen	Nach 4 Tagen	Nach 5 Tagen	Nach 6 Tagen	Verwandte Flüssigkeitsmenge in c.c.
1	Staphylococcus citreus	O	+	—	—	—	—	16,7
2	» aureus et albus	O	O	O	O	O	O	16,7
3	Aspergillus niger	O	O	O	O	+	—	18,7
4	» Oryzae	O	+	—	—	—	—	19,7
5	Amylomyces Rouxii	O	O	O	+	—	—	19,7
6	Bacillus pyocyaneus vom 6. 2.	O	O	O	O	O	O	20,7
7	» » » 10. 2.	O	O	O	O	O	O	20,7
8	» » frisch (22. 3.).	O	O	+	—	—	—	20,7
9	Nährgelatine von Aspergillus niger abfiltriert	+	—	—	—	—	—	18,7
10	Bacillus fluorescens vom 22. 6. 1899	O	O	O	O	O	O	20,7
11	» mycoïdes » 16. 5. 1899	O	O	+	—	—	—	20,7
12	Vibrio luminescens vom 27. 1. 1900	O	O	O	O	O	O	20,7
13	» » » 7. 7. 1899	O	O	+	—	—	—	20,7
14	Bacillus subtilis vom 16. 5. 1899	O	O	+	—	—	—	20,7
15	Spirill. Choler. asiat.	O	O	O	O	O	O	20,7
16	Hefe	+	—	—	—	—	—	18,7
17	Mucor racemosus	O	O	O	O	O	O	23,7
18	» spinosus	O	O	O	O	O	O	23,7
19	» stolonifer	O	O	O	O	O	O	23,7
20	» mucedo	O	O	O	O	O	O	23,7
	Nachfolgende Versuche sind mit Kalium jodatum ausgeführt :							
21	Spirill. Choler. asiat.	+	—	—	—	—	—	20,7
22	Amylomyces Rouxii	O	O	O	O	O	O	»
23	Aspergillus niger. Pilz	O	+	—	—	—	—	»
24	» » Nährflüssigkeit, in welcher der Pilz gewachsen war.	+	—	—	—	—	—	»
25	Bacillus pyocyaneus vom 6. 2. 1900	O	O	O	O	O	O	»
26	» » » 10. 2. 1900	O	O	O	O	O	O	»
27	» » » 22. 3. 1900	O	O	O	+	—	—	»
28	» fluorescens » 5. 12. 1899	O	O	O	O	O	O	»
29	Vibrio luminescens » 18. 6. 1900	+	—	—	—	—	—	»

VIII. Ergebnisse aus den vorigen Kapiteln.

Die Frage, ob im menschlichen Organismus aus Jodoform Jod abgeschieden wird, kann ich leider insofern nicht vollständig beantworten, da ich ja Tierversuche überhaupt nicht angestellt habe. Trotzdem glaube ich *die Frage, ob die Lebensthätigkeit der Zelle nötig ist, um aus Jodoform Jod abzuspalten, dahin beantworten zu können, dass dieselben nicht unbedingt nötig ist, denn auch Organstückchen von Leichen und Schlachttieren wirkten noch Jodoform-zerlegend.* Weiter habe ich für *Aspergillus niger* nachweisen können, dass die *Nährflüssigkeit,* in welcher der Pilz gewachsen war, und an welche er seine *Stoffwechselprodukte* abgegeben hatte, jodoformspaltend wirkte. Endlich habe ich daraufhin auf Veranlassung von Professor KOBERT aus *Stierhoden* und *Hundeleber* in der Kälte mittelst 2 % Fluornatriumlösung sterile oder jedenfalls bakterienarme *Auszüge* hergestellt, welche *auch noch die Fähigkeit der Organe besassen, nach einigen Stunden aus Jodoform Jod abzuspalten.*

Man bedarf also zur Zerlegung des Jodoforms gar nicht cellulärer Elemente sondern kann das zerlegende Agens aus einzelnen Organen mit Wasser extrahieren und die Mitwirkung von Mikroben durch Fluornatrium ausschliessen. Es könnte danach sich also wohl um ein Enzym handeln. Um die Frage zu entscheiden, ob dieses zerlegende Agens sich auch nach langer Zeit noch wirksam erweist, gab mir Herr Prof. KOBERT einen Teil einer vor sechs Jahren von ihm in Dorpat entbluteten, kaltgetrockneten und gepulverten Kaninchenleber. Auch diese gelbliche Pulvermasse war nach gehörigem Anfeuchten noch im Stande Jod abzuspalten. Leider musste ich an dieser Stelle meine Untersuchungen wegen Weggangs aus Rostock abbrechen; dieselben werden hier aber fortgesetzt werden.

Zum Schluss will ich noch Gelegenheit nehmen, meinem hochverehrten Lehrer, dem Herrn Professor Dr KOBERT, und dessen Assistenten, dem Herrn Dr HOFFMANN, für die liebenswürdige Unterstützung, welche mir diese Herren im Verlauf meiner Arbeit zu jeder Zeit haben zu Teil werden lassen, zu danken.

IX. Literatur über Jodoform.

1. GLOVER : *On the physiological and med. properties of iodoform.* Monthly Journal of medic. liter., 1847—48, p. 578.
2. BOUCHARDAT : *Emploi thérapeutique de l'iodoforme.* Bull. gén. de thérap. 53, p. 32.
3. RIGHINI D'OLLEGIO : *Jodoformognosie,* traduit de l'italien par JANSSENS, 1863, Bruxelles. Referiert in SCHMIDT's Jahrbücher, 1864, II. 121, p. 25.
4. MAITRE : *Etude sur l'iodoforme,* 1856, Paris. Referiert in Annal. de Thérap., 1857.
5 FRANCHINI : *Jodoform.* Diss. Turin, 1858. Referiert in SCHMIDT's Jahrbücher, 1861, CXXI, p. 29.
6. GREENHALGH : Virchow-Hirsch Jahresbericht, 1866, Bd. I, p. 318. Er empfiehlt Anwendung bei Uteruskrebs.
7. DEMARQUAY : *Recherches cliniques sur l'application de l'iodoforme au traitement du cancer de l'utérus, des maladies de la vessie et de la prostate.* Referiert in Bull. génér. de thérap., LXXII, p. 399, 1867.
8. BESNIER : *L'action thérapeutique de l'iodoforme.* Ibid., Déc. 20. p. 551.
9. NIESZKOWSKI, LAD. EM. : *Essai sur l'emploi thérapeutique de l'iodoforme considéré comme cicatrisant et anesthésique.* IV, 42 pp., Paris, 1869.
10. KENNEDY, STILER (Newark, Delaware) : *Jodoform.* Philadelphia med. and surg. Reporter, Jan. 15., p. 50, 1870.
11. BOYER, T. Jefferson (Carfield, Pa) : *Jodoform and Iron as a remedy in scrophula, chronic ulcerations, etc.* Ibid., Febr. 5., p. 107, 1870.
12. ELSBERG, LOUIS (New-York) : *Note on a solution of iodoform.* Philadelphia med. Times, Oct. 4, p. 4, 1873.
13. PURDON, S. : *Note on the therapeutical uses of iodoform.* Dublin Journ. of med. Sc. June, p. 515, 1873.

14. LINCOLN, R. P. : *Jodoform in diseases of the throat and nares.* New-York med. Record, 187[illegible], Sept. 15, p. 449.

15. MC KENDRICK, JOHN G. (Edinburgh) : *Comparative observations on the physiological action of chloral and bromal hydrates, and jodoform.* Edinb. med. Journ., July, p. 1, 1874.

16. LAZANSKY, L. : *Jodoform und seine therapeutische Verwendung.* Vierteljahrschrift f. Dermat. u. Syphilis, 1875, p. 275. Bd. VII.

17. KLINK : *Jodoform als Verbandmittel gegen Schanker.* Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 1877, Bd. IX, p. 397.

18. BOZZI : *Behandlung der Syphilis mit Jodoform.* Ibid., 1871, Bd. III, p. 469.

19. DAVENPORT : *Jodoform gegen Syphilis.* Ibid., 1874, Bd. VI, p. 144.

20. BERG : *Beitrag zur Pharmakologie u. Toxicologie von Jodpräparaten.* Inaug. Dissert. Dorpat, 1875.

21. BINZ : *Ueber Jodoform u. Jodsäure.* Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie, Bd. VIII, 1878, p. 309.

22. MOLESCHOTT : *Offenes Sendschreiben an Herrn Prof.* C. BINZ, *in Bonn.* Separatabdr. aus Dr WITTELSHÖFER'S Wien. med. Wochenschr., 1878.

23. HÖGYES : *Anmerkg. über die physiol. Wirkg. d. Jodof. und über seine Umwandlg. im Organismus.* Arch. f. exper. Path. u. Pharmakologie, Bd. X, 1879, p. 228.

24. THOMANN : *Ueber subcut. Jodoforminjectionen bei Syphilis.* Med. Centralbl., 1881, No 44.

25. KÖNIG : *Jodoformwirkg. auf tubercul. Gewebe.* Centralbl. f. Chirurg., 1881, No 48.

26. BINZ : *Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutkörperchen zum Jodoform.* Virchow's Archiv, 1882, Bd. LXXXIX, p. 389.

27. v. HOFFER : *Ueber das numer. Verhalten der roten Blutkörperchen bei subcutan. Anwendg. von Jodoform.* Wiener med. Wochenschr., 1882, Bd. XXXII, p. 28.

28. BEHRING : *Ueber Jodoform u. Jodoformwirkg.* Deutsche med. Wochenschr., 1882, p. 146, No 1.

29. MOLESCHOTT : *Jodoform gegen Diabetes mellitus.* 1882, Wien. med. Woch. Separatabdr.

30. LUSTGARTEN : *Nachweis von Jodof., Naphthol u. Chlorof. in tierischen Flüssigk. u. Geweb.* Monatshefte f. Chemie, 1882, 3. 715—722.

31. MARCHAND : *Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper u der Einfluss d. Jodoforms hierauf.* Virchow's Archiv, Bd. XCIII, p. 518, 1883.

32. REICHEL u. BREINEL : *Nachw. gering. Mengen Jodoform.* Repert. f. analyt. Chem., 1883, Bd. II, p. 76.

33. HARNACK u. GRÜNDLER : *Ueber die Form der Jodausscheidg. im Harn nach der Anwendung von Jodoform.* Berl. klin. Wochenschr., 1883, Bd. 74, p. 723. Vergl. auch J. GRÜNDLER : Dissertation Halle, 1883.

34. CAZENEUVE : *Formation de l'acétylène.* Bulletin de la société chimique, 1884.

35. UNNA : *Zur Jodoformbehandlung des Ulcus molle.* Monatshefte f. praktische Dermatologie, 1884, Bd. III, No 8.

36. ZELLER : *Ueber die Schicksale d. Jodof. u. Chloroforms im tierischen Organism.* Zeitschrift f. phys. Chem., 1884, Bd. VIII, p. 70.

37. BEHRING : *Ueber Jodoformvergiftung u. deren Behandlung.* Deutsche med. Wochenschr., 1884, No 17.

38. FRAENKEL : *Behandlung kalter Abscesse mit Jodoform-Emulsionen.* Wien. med. Wochenschr., 1884, No 26.

39. MATTEI : *Traitement des abcès froids par l'injection d'iodoforme en solution dans l'éther.* Thèse, Paris, 1884.

40. VITALI : *Ueber den toxicolog. Nachweis des Jodoforms.* Rom, 1885, durch Ann. di chim. e di farmac. 4. Ser. 3, 113.

41. HARNACK : *Ueber die Jodoformausscheidung im Harn bei Vergiftungen nach Jodoformanwendung.* Berl. klin. Wochenschr., 1885, N° 7.

42. VERNEUIL : Congrès français de chirurgie, 1e session. Paris, 1885, p. 245 ; Revue de Chirurgie, 1885, p. 428.

43. HARNACK : *Ueber den Nachweis des Jods im Harn nach der Anwendung von Jodof.* Berl. klin. Wochenschr., 1886. N° 20 u. 52.

44. VERCHÈRE : *Traitement des abcès froids par les injections d'éther jodoformé.* Revue de Chirurgie, 1886, p. 476.

45. SENGER : *Ueber die Einwirkung d. Jodof. auf das Wachstum und die Virulenz der Milzbrandbacillen.* Deutsche med. Wochenschr., 1887, N° 33 u. 34.

46. HEYN und ROVSING : *Das Jodoform als Antisepticum.* Fortschritte d. Medizin, 1887, Bd. V, N° 3, p. 33.

47. LÖTE : *Risérletek a lépfene gyogyitásara (Heilversuche bei Milzbrand).* Orvosi Hetilap, 1886, N° 36 u. 38. Referat Centralbl. f. Bacteriologie, 1887, Bd. II, p. 189.

48. BAUMGARTEN : *Ueber das Jodoform als Antiparasiticum.* Berl. klin. Wochenschr., 1887, N° 20.

49. LÜBBERT : *Ueber das Verhalten d. Jodof. zum Staphylococcus pyogenes aureus.* Fortschr. d Med., 1887, p. 330.

50. ROVSING : *Hat das Jodoform eine antituberculöse Wirkung?* Fortschr. d. Med., 1887, N° 9.

51. BEHRING : *Ueber Jodoform u. Acetylen.* Deutsche med. Wochenschr., 1887, N° 20.

52. SATTLER : *Ueber den antisept. Werth des Jodoforms und Jodols.* Fortschr. d. Med., 1887, p. 382.

53. RIEDLIN : *Versuche über die antisept. Wirkg. des Jodof., der aether. Oele u. einiger anderer Substanzen und über das Eindringen gasförmiger Antiseptica in Gelatine.* Inaug. Dissert., München, 1887.

54. SCHNIRER : *Ueber die antisept. Wirkg. des Jodoforms.* Wiener med. Presse, 1887, 36—38.

55. KRONACHER : *Das Jodoform und sein Verhalten zu pathogenen Bacterien.* Münch. med. Wochenschr., 1887, N° 29.

56. NEISSER : *Zur Kenntniss der antibact. Wirkg. des Jodoforms,* Virchow's Archiv, Bd. CX, 1887, p. 281 u. 381.

57. DE RUYTER : *Ueber Jodoform als Antisepticum.* Verhandlg. des XVI. Congr. d. Deutsch. Gesellschaft f. Chirurgie, 1887. Ferner Centralbl. für Bacter. u. Paras., Bd. II, 1887, N° 23.

58. BRUNS u. NAUWERK : *Ueber die antituberculöse Wirkung des Jodoforms.* Klin. u. histol. Untersuchungen. Beiträge zur klin. Chirurgie, herausgegeben von P. BRUNS, S.-A. Tübingen, 1887.

59. KUNZ : *Ueber die Wirkung des Jodoforms auf Infectionsorganismen.* Beiträge zur pathol. Anatomie u. Physiol. Bd. II, Heft 2. Auch in Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Königsberg, herausgegeben von E. NEUMANN u. P. BAUMGARTEN, 1887, p. 175.

60. KÖNIG : *Ueber die Zulässigkeit des Jodoforms als Wundverbandmittel, u. s. w.* Therap. Mon., 1887, N° 4, p. 111.



61. BUCHNER : *Ueber die Einwirkung der Jodoformdämpfe auf den Cholera-Vibrio.* Münch. med. Wochenschr., 1887, N° 25.

62. BIEVERT : *Das Jodoform beim Wundverband.* Deutsche med. Ztg., 1887, N° 50, p. 643.

63. ZELLER : *Versuche über die Resorption des Jodoforms.* Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie 28, p. 590.

64. QUAEDVLIG : *Die Schicksale des äusserlich angewendeten Jodoforms u. Jodols.* Dissertation-Amsterdam, 1887, p. 67. Angabe der Bestimmungsmethoden in Maly's Tierchemie, 1887, Bd. XVII, p. 218.

65. CUTTLER : *Jodoformvergiftung.* Boston med. et surg. Journ., 115, N° 4 u. 5. Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1887, N° 18.

66. E. DI MATTEI e A. SCALA : *Azzione antisettica dello jodoformio e dello jodolo.* Estratta degli R. Accad. medica d. Roma. Anno 1888, Vol. IV, Ser. II.

67. FISCHER : *Experimentelle Untersuchg. über die Heilung von Schnittwunden der Haut unter dem Jodoformverbande.* Inaug. Dissertat. Tübingen. 1888.

68. DE RUYTER : *Zur Jodoformfrage.* Arbeiten aus der kgl. chirurg. Klinik d. Univers. Berlin, Theil III, u. Langenbeck's Archiv, Bd. XXXVI, p. 984, 1888.

69. KARLINSKY : *Untersuchungen über die Einwirkung von Jodoform auf eitererregende Microorganismen.* Polnisch. Original in Przeglad lekarski, 1888, N° 48, 49 u. 50. Referat in Centralblatt f. Bact. u. Paras., 1889, Bd. VI, p. 237.

70. CAVAGNIS : *Contro il virus tuberculare et contro la tuberculosi.* Estratta dagli Atti del R. Instituto veneto di scienze, lettere et arti, A. VI, ser. VI, 1888.

71. MARTENS : *Beiträge zur Kenntn. der Antiseptica.* Virchow's Archiv, 1888, Bd. CXII.

72. BEHRING : *Cadaverin, Jodoform und Eiterung.* Deutsche med. Wochenschr., 1888.

73. MAYLARD : *An experimental investigation into the antiseptic value of jodoforme.* Annals of surgery, vol. XI.

74. CHOAY u. GANTRELET : *Nachweis von Jodoform im Harn.* Rep. de Pharm., 1889. Chem. Centralblatt, 1890, 1, 353.

75. TILANUS : *Neuere Untersuchg. über die antisept. Wirkg. des Jodoforms.* Münch. med. Wochenschr., 1889, N° 32 u. 33.

76. TILANUS : *Ist das Jodoform ein Antisepticum?* Münch. med. Wochenschr., 1889.

77. WAGNER : *Ueber die Einwirkung einiger Arzneistoffe auf das Wachstum v. Tuberkelbacillenculturen.* Wratsch, 1889, N° 42. Russisch. Referat : Centralbl. f. Bact. u. Paras., 1890, Bd. VII.

78. BRAATZ : *Die Bedeutung der Anaërobiose für die Wundheilung u. für d. allgemeine Pathologie. Einiges über Jodoform.* Deutsche med. Wochenschr., 1890, p. 1033.

79. SORMANI : *Jodoformio e la profilassi del tetano.* Riforma med., 1890, N° 196.

80. SENGER : *Ueber die Einwirkungen uns. Wundmittel auf den menschl. Organismus u. über ihre Leistungsfähigkeit.* Langenbeck's Archiv, Bd. XXXVIII, Heft 4.

81. TIZZIONI, CATTANI u. BAQUIS : *Bakteriol. Unters. über den Tetanus.* Aus dem pathol. Institut d. Univers. Bologna. Zieglers's Beiträge u. s. w., 1890, Bd. VII.

82. TROJE u. TANGL : *Ueber die antituberculöse Wirkg. d. Jodof. u. über d. Formen d. Impftuberc. bei Impfung mit experimentell abgeschwächten Tuberkelbacillen.* Besprochen in Baumgarten's Jahresber., 1891. Vorläufige Mitteilung in Berl. klin. Wochenschr., 1891, N° 20.

83. SENGER : *Ueber das Wesen der Jodoforminjection und ein in der Behandlg. der chirurg.*

Tuberculose wirks. Mittel. Verhandlg. d. Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, XX. Congress. 1. Sitzungstag, 1. IV, 91.

84. FREMENTHAL : *Innere Jodoformvergiftg.* New-York, Med. Journal, 1891.

85. NAECKE : *Ueber eine Jodoformvergiftung.* Berl. klin. Wochenschr., 1892, N° 7.

86. GARRÉ : *Ueber Sterilisation von Jodoformölemulsionen.* Centralbl. f. Chirurg., 1892, N° 39. Vergl. auch N° 34.

87. PORTER : *Ueber die physiolog. Wirkg. der Quecksilber- u. Jodpräparate.* New-York, 1892.

88. BARTH : Langenbeck's Archiv, Bd. 45, p. 1. Autoreferat in Centralbl. f. Chirurg., 1892, p. 105.

89. ZEEHUISEN : *Ueber die Umwandlg. des Jodof. in Tierkörper.* Vortrag geh. in der Section f. innere Medizin des 4ten niederländ. Kongr. f. Nat. u. Heilkunde, 1893. (Vergl. Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1893, I, p. 524).

90. STUBENRAUCH : *Das Jodoform u. s. Bedeutg. f. d. Gewebe.* Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1893, Bd. 37.

91. MÜLLER : *Beitrag zum chem. Verhalt. des Jodoforms.* Centralbl. f. Chir., 1893, N° 14.

92. MÜLLER : *Ueber Jodoform.* Pharm. Ztg., 1893, N° 47.

93. MÜLLER : *Ueber die Wirkungsweise d. Jodof.* Der ärztliche Praktiker, 1894, N° 8.

94. STUBENRAUCH : *Ueber das Jodoform.* Der ärzliche Praktiker, 1894, N° 26.

95. MÜLLER : Entgegnung auf die Streitschrift, « Ueber das Jodoform v. H. v. STUBENRAUCH im Aerztl. Prakt., 1894, N° 26. » Der ärztl. Prakt., 1894, N° 38.

96. BOURDETTE : *De l'iodoforme et de l'iodoformisme.* Paris, 1893.

97. HAEGLER : *Ueber Airol, ein neues Ersatzmittel v. Jodof. und ähnliche antisept. Pulvermittel.* Beiträge zur klin. Chir., 1895, Bd. XV, Heft I.

98. SCHELLENBERG : *Jodoformvergiftungen.* Arch. f. klin. Chir., Bd. 49, 1895. (Er unterscheidet drei Grade, schiebt sie aber alle drei auf Glycerin.)

99. HAASLER : *Ueber die Regenerat. des zerstörten Knochenmarkes u. ihre Beeinflussung durch Jodoform.* Arch. f. klin. Chirurg. Bd. L. Heft 1.

100. v. STUBENRAUCH : *Ueber das chemische Verhalten des Jodoforms u. den Nachweis desselben in wässrigen Flüssigkeiten.* Zeitschr. f. Unters. d. Nahrg. u. Genussm., 1898.

101. HENLE : *Glycerin-Jodoformvergiftungen.* Beiträge z. klin. Chirurg., 1898, Bd. XX.

102. WAGNER : *Jodoformogen, ein geruchloses Jodoformpräparat.* Münch. med. Wochenschr., 1898, N° 48.

103. DIETRICH : *Zur Chemie u. Physiol. d. Eigone.* Pharm. Ztg., 1898, N° 51 u. 52.

104. CHRZELITZER : *Ueber d. therap. Anwd. d. Eigone.* Monatsh. f. pract. Dermatologie, Bd. XXIX, 1899.

105. KOBERT : Deutsche Aerzte-Ztg., 1899, N° 14 u. 15.

106. JEAN GROS (Jassy) : *Beiträge zu den Wirkg. des Jodoforms.* Zürich, 1899.

107. MARUNG : *Ueber das Verhalten des Jods zum Harn.* Inaug. Dissert. Rostock, 1900. Abgedruckt in diesen Archives, vol. VII, 1900, p. 369.

108. FROMMER u. PANEK : *Ueber Glycerin-Jodoformmixturen.* Wien. med. Wochenschr. 1900, N° 17, p. 807.

109. TERRILE : *Jodausscheidung und Verbleiben im Organismus.* (In den Testes war noch nach 8 Tagen und in der Schilddrüse noch nach 20 Tagen Jod nachzuweisen. In den anderen Organen fand sich dagegen kein Jod.) Clinic. med. Ital., 3. 1900.

110. DIETRICH : *Die therap. Erfolge der Jod- und Brom-Eigone.* Helfenberg, 1900,



111. A. Fonseca : *Ueber die antiseptische Wirkung des Jodoforms.* Nach Rev. pharmac. referiert in Apoth. Ztg., 1900, p. 819.

112. C. Schuyten : *Ueber die Zersetzung des Jodoforms in Chloroformlösungen.* Chem. Cbl., 1900, II, p. 1007.

113. W. Anschütz : *Ein Beitrag zur Lehre von der Jodoformvergiftung.* Beiträge zur klin. Chir., Bd. 28, Heft 1, 1900.

Die drei letzten Arbeiten wurden mir erst während des Druckes dieser Arbeit zugängig.

X. Sektionsbericht eines Falles von Jodoformvergiftung, erstattet vom Prosector Dr Ricker in Rostock.

Der Fall betraf eine Patientin der Frauenklinik, Namens Schmidt, 28 Jahr alt, welche nach einer Laparatomie mit Jodoform verbunden wurde und danach unter Somnolenzerscheinungen starb. Die klinische Diagnose lautete Peritonitis nach der Operation einer linksseitigen Ovarialcyste. Die Section fand am 2. Februar, am Tage nach dem letalen Ausgange statt. Ich gebe hier nur die auf das Abdomen bezüglichen Daten. Ich bemerke ausdrücklich, dass von Leichenfäulnis keine Rede war.

Mittelgrosse stark ikterische weibliche Leiche. Keine Oedeme, sehr mager. Bauchdecken nicht verfärbt. In der Mittellinie des Abdomens eine durch Naht und Tampon geschlossene *Operationswunde.* In ihrer Umgebung sind die Därme und das Netz stark verklebt. Nach völliger Eröffnung der Bauchhöhle ist die Serosa sonst an den vorliegenden Teilen glatt, blass, spiegelnd; die obere Hälfte der Bauchhöhle über dem Nabel ist auch frei von Verklebungen, ebenso die Gegend rechts von der Operationswunde. Freie Flüssigkeit ist nicht vorhanden.

Der Uterus liegt in seiner normalen Lage. Links von ihm befindet sich ein faustgrosser *Jodoformtampon,* der zu der Operationswunde hinausgeleitet ist. Er ist mit den benachbarten Serosateilen sehr fest verbunden, so dass er nur mit Anwendung starker Gewalt herausgezogen werden kann. Wo die Serosa ihn berührt, ist sie trüb, weich. Der Tampon und seine Umgebung sind trocken; er füllt den Douglas'schen Raum z. Teil aus, ausserdem eine Höhle an Stelle der linksseitigen Adnexe.

Nach der Herausnahme der Beckenorgane finden sich an der *Blase* und dem *Uterus* keine Veränderungen. Links ist die *Tube* auf 1 cm. zu verfolgen; sie hört dann an Nähten und an hämorrhagischem Gewebe auf. Ein *Ovarium* ist nicht vorhanden. Die *rechte Tube* ist etwas erweitert, geschlängelt, enthält wässrigen Inhalt. Sie und das *Ovarium* sind in Darmschlingen eingebettet und sehr an den Uterus herangezogen.

Milz klein, blass; ihre Follikel undeutlich. Beide *Nieren* sind sehr blass, deutlich ikterisch. Oberfläche glatt, mit trüben gelben Flecken. Rinde von der entsprechenden Breite. Leber deutlich verkleinert; ganz ausserordentlich weich, sodass sie sich beim Liegen stark abplattet. Serosa glatt, spiegelnd; Durchschnitt blass, ikterisch, grüngelb; keine acinöse Zeichnung. An mehreren Stellen finden sich unregelmässig begrenzte Blutungen, linsengross und kleiner, besonders nahe der Serosa.

Beide *Lungen* mit spiegelnden Pleuren, ohne Verdichtungen. Eine grössere



Anzahl bis linsengrosse Blutungen, subpleural, besonders in der Gegend nahe dem Hilus. *Herz:* Epicard glatt, spiegelnd; Klappen unverändert; beide Ventrikel stark dilatiert; Wände sehr dünn; Musculatur äusserst blass, diffus gelb gefärbt, sehr weich und brüchig.

Anatomische Diagnose. Laparotomiewunde; mit Jodoformgaze tamponierte Höhle an Stelle des linken Ovariums und seiner Umgebung. Verklebungen in der nächsten Umgebung. Leichter Grad von Hydrosalpinx rechts. Stärkste fettige Degeneration von Leber, Nieren, Herz; Blutungen in der Leber und den Lungen. Allgemeiner Ikterus und Blässe.

Zum Zweck *mikroscopischer Untersuchung* wurden Organstückchen mit Formalin, Haematoxylinalaun und van Gieson'scher Lösung sowie auch nach Altmann behandelt.

Der mikroscopische Befund war folgender:

Niere. — In der Rinde ist Kernfärbung nur eingetreten an spärlichen Kernen der Malpighi'schen Körperchen, des Bindegewebes und der Gefässe; ferner an vereinzelten Epithelien von Markstrahlen und Schaltstücken. Die Epithelien der gewundenen Kanälchen sind kernlos; nur ganz selten findet sich ein eben erkennbarer Kernschatten.

In der Marksubstanz sind alle Kerne gefärbt.

Die Epithelien sind fast durchgängig von ihrer Unterlage abgelöst; häufig zu unregelmässigen Klumpen verbacken; ihr Protoplasma ist sehr stark fädig und körnig verändert, bei gewöhnlicher Gelbfärbung nach van Gieson. Mehr grau gefärbte freie Fäden und Körnchen finden sich vereinzelt neben den Epithelien.

Die Malpighi'schen Körperchen lassen einen geordneten Gefässknäuel vermissen. Die wenigen noch gefärbten, aber sehr blassen Kerne und die Kernschatten liegen in einer gelbgefärbten grobfädigen Masse, die nur undeutlich die Form eines Glomerulus wiedergiebt. Graue Fäden liegen nicht selten reichlich in den Kapselräumen.

Das Zwischengewebe ist aufgelockert und blasser gefarbt als in einer normalen Niere.

Die Venen und eine Anzahl Capillaren in Gruppen sind sehr stark gefüllt; in ihrer Umgebung liegen im Gewebe rote Blutkörperchen.

Homogene Teile — Zellen oder Cylinder — fehlen. Granulafärbung lässt sich nirgends nachweisen; doch sind die äusserst unregelmässig gelagerten Granula wenigstens in ihrer Form durch die Fixierung nach Altmann deutlicher geworden.

Fett ist sehr reichlich in kleinen Tropfen vorhanden. Kein Kanälchen der Rinde ist frei davon, am meisten enthalten die gewundenen, weniger die geraden; auch die Malpighi'schen Körperchen haben Fett. Die grössten Tropfen erreichen etwa die Hälfte der Grösse der Kerne; von da an abwärts alle Abstufungen.

Auch in dem lockeren Zwischengewebe sieht man zuweilen freie Fetttröpfchen. In den Epithelien bevorzugen sie die basalen Zellteile.

Die Markkanälchen sind fast ganz fettfrei.

Auch in der *Leber* ist die Färbung der Kerne fast ganz ausgeblieben. Die Leberepithelien enthalten nur zuweilen eben noch sichtbare Kernschatten, desgleichen das Leberbindegewebe. Gut gefärbt sind nur die Kerne eines Teils der Gallengangsepithelien und spärliche in den Lobuli, anscheinend in Leberzellen, liegende fragmentierte Kerne. Auch die Capillarkerne sind nur ganz vereinzelt gefärbt.

Die Balkenanordnung der Leberzellen ist nur noch angedeutet. Die einzelnen



Leberzellen sind nicht von einander abgrenzbar; an ihrer Stelle eine unregelmässige fädige und körnige Masse, gelbgefärbt.

In Bezug auf die Granulafärbung verhält sich die Leber wie die Niere; nur sind die Granula noch etwas deutlicher zum Vorschein gekommen, aber blass gefärbt und in unregelmässigster Verteilung und Zerstreuung.

Fett enthalten alle Leberzellen, zusammen in viel grösserer Menge als die Niere. Viele Zellen (sie sind nach der Fixierung mit ALTMANN'scher Flüssigkeit etwas besser abzugrenzen) sind ganz mit Fetttropfen ausgefüllt. Sie enthalten mehrere Tropfen von der Grösse eines Kernes; die meisten Leberzellen enthalten zahlreiche kleinere Tropfen von wechselnder Grösse. Viele Tropfen liegen auch frei.

An den Fettzellen des *Unterhautfettgewebes* und des *Netzes* ist nichts abnormes zu sehen; insbesondern keine Zerlegung in kleinere Tröpfchen.

Im *Musculus rectus abdominis* enthalten eine im ganzen geringe Zahl unregelmässig verteilter Fasern viele feinste Fetttröpfchen. Die Fettzellen im Muskelbindegewebe sind sehr reichlich (1).

Im *Zwerchfell* liegen nicht ganz selten feine Fetttropfen in der Nähe der Kerne der Muskelfasern, nicht im sonstigen Sarkoplasma.

Im *Herzmuskel* enthalten sämmtliche Fasern reichliches Fett; die Umgebung der Kerne ist durch Grösse und Zahl der Tropfen bevorzugt. Es besteht starke Fragmentation der Fasern. An den Kernen fallen die vielen kugligen und ovalen Formen sowie sonstige Gestaltsabweichungen auf. Der Herzmuskel im ganzen ist locker gefügt.

Am *Rectum*, an einer Stelle, der der Jodoformtampon angelegen hat, ist die Serosa mit Spindel- und ein- und mehrkernigen Rundzellen infiltriert; an einigen Stellen der Oberfläche und in den grossen Maschen des Bindegewebes finden sich zuweilen Fibrin und rote Blutkörperchen.

ANMERKUNG. — Das Ausbleiben der Kernfärbung in Leber und Nieren ist als Zeichen der Nekrose, und nicht etwa als Folge der Fäulnis aufzufassen. Die schon 24 Stunden nach dem Tod secierte Leiche war, wie schon oben gesagt wurde, völlig frei von Verfärbungen, die auf Fäulnis hinweisen; auch sind eine Anzahl Schnitte von vielen Organen auf Bacterien untersucht worden, aber ohne Erfolg.

XI. Einige chemische Analysen von Organstücken der vorstehenden Section, ausgeführt von Erich Körner.

Da es für Professor KOBERT von Interesse war einige Bestimmungen der Jodmenge der Organe der an offenbarer Jodoformvergiftung gestorbenen Person zu bekommen, so übertrug er mir diese. Ich habe dieselben im Laboratorium des Institutes für Pharmakologie und physiol. Chemie ausgeführt, wurde aber leider verhindert die Tierversuche, welche sich eigentlich daran anschliessen sollten, auszuführen. Ich muss mich begnügen kurz die Ergebnisse der Analysen anzuführen.

450 gr. zerkleinerte *Leber* zerstörte ich mit Salpetersäure, den Rückstand schmolz

(1) Die Leiche ist sehr mager gewesen.



ch mit Kaliumnitrat und Soda, löste dann in Wasser auf, filtrierte. Das Filtrat machte ich mit Salzsäure sauer und setzte, um die event. jodsauren Salze durch nascierenden Wasserstoff zu reduzieren, Zink hinzu und liess den sich entwickelnden Wasserstoff eine Zeit lang einwirken. Darauf filtrierte ich ab, dampfte möglichst den Säureüberschuss ab und versetzte mit Chlorwasser und Stärkelösung. Es entstand dadurch sofort Blaufärbung durch Bildung von Jodstärke. Das ausgeschiedene Jod titrierte ich mit 1/10 Natriumthiosulfatlösung. *Ich fand in den 450 gr. Leber 0,07112 Jod.*

Auf gleiche Weise behandelte ich *Herz* und *Lunge* und fand *kein Jod.*

In 150 gr. Niere fand ich bei gleicher Untersuchungsmethode *0.02413 Jod.*

In der *Galle* konnte ich *Spuren von Jod* nachweisen, jedoch war eine quantitative Bestimmung nicht möglich.

In einem Teil der *Leber*, den ich mit Aether extrahierte, fand ich ausser abgespaltenem Jod *unverändertes Jodoform.* Um dies nachzuweisen, liess ich das aetherische Filtrat bei gewöhnlicher Temperatur verdunsten, nahm den Rückstand in Alkohol-Aether auf, filtrierte und liess das Filtrat bei gewöhnlicher Temperatur abdunsten. Den schwach nach Jodoform riechenden Rückstand rührte ich mit Wasser und destillierte das Gemisch. Im Destillat konnte ich *charakteristisch ausgebildete Jodoformkrystalle*, d. h. sechsseitige Täfelchen nachweisen (mit Hülfe des Mikroskops). In einem anderen Teil Leber, den ich genau ebenso behandelte, gelang mir der Nachweis von Jodoform jedoch nicht. Offenbar war, so meint Prof. Kobert, nur der der Wunde zunächst liegende Teil, infolge direkten Kontactes mit dem sehr jodoformreichen Tampon jodoformhaltig, während die übrigen Teile nur abgespaltenes und vielleicht locker an Eiweiss gebundenes Jod enthielten.

XII. Einige epikritische Bemerkungen von Prof. Kobert.

So unvollkommen die in Vorstehendem enthaltenen Angaben auch sind, so scheinen sie mir doch wert allgemeiner bekannt zu werden. Der Tod der Patientin erfolgte fraglos an Jodoformvergiftung. Die Sektion ergab die schwersten anatomischen Veränderungen, welche man nur je bei einer experimentell an Tieren erzeugten Jodoformvergiftung gesehen hat. Dieselben sind der durch Jod in gewisser Beziehung sehr ähnlich und nötigen mich vom Standpunkte des Pharmakologen und Toxikologen aus den Kollegen in der Praxis von Neuem zuzurufen : « Vorsicht bei der Handhabung des Jodoforms ». Nach meinen auf experimentellem Wege und aus dem Studium der Literatur gewonnenen Anschauungen *dürfte in den meisten Fällen, wo der Operateur Jodoform in Substanz oder in Schüttelmixtur verwendet, der zehnte Teil der üblichen Menge vollkommen genügen.* Man wird mir von Seiten der Praktiker gewiss es sehr übel nehmen, dass ich es wage den Operateuren in Dingen Vorschriften zu machen, die sie allein glauben beurteilen zu können. Indessen mein Beruf zwingt mich, selbst auf die Gefahr des Falschbeurteiltwerdens hin, diesen Ausspruch im Interesse der in Zukunft zu operierenden Mitmenschen doch zu thun. *Dass gewisse Organe auch ohne Anwesenheit von Mikroben Jodoform zersetzen, dürfte nach den*



Analysen des Herrn ALTENBURG *nicht mehr bestritten werden können.* Giebt man dies aber einmal zu, so darf man sich auch der daraus sich ergebenden Folgerung nicht entziehen, dass bei Anwendung grosser Jodoformdosen die Gefahr der Jodvergiftung recht oft gegeben ist. Dass durch uns unbekannte Vorrichtungen des Organismus sehr viele Patienten bisher diese Gefahr glücklich überstanden haben, wird keiner in Abrede stellen. Wenn aber die Heilung — wie ich sicher glaube — sich auch durch absolut ungefährliche kleine Dosen erzielen lässt, warum wollen wir dann an den grossen festhalten, die noch aus einer Zeit stammen, wo die Pharmakologen ihre warnende Stimme noch nicht erheben konnten? Haben wir doch bei der Karbolsäure und beim Sublimat ganz dasselbe erleben müssen, d. h. *hat man doch auch bei diesen beiden heroischen Mitteln erst Dutzende von Vergiftungen zu stande kommen lassen, ehe bei allen Praktikern die Ueberzeugung durchdrang, dass die zur Verwendung gekommenen Dosen viel zu gross gewesen waren und für fernerhin wesentlich erniedrigt werden müssten.* Gerade so ist der Stand der Frage auch bei dem uns hier interessierenden Mittel. Ich hoffe, falls man mir nicht glaubt, noch weiteres Material zur Klärung der Jodoformfrage später beibringen zu können.

Travail du Laboratoire de Pathologie générale a Tomsk.

Influence des injections répétées des toxines sur l'élimination de l'azote, des phosphates et des chlorures

PAR

le Dr K. DMITRIEVSKI.

L'immunisation par virus vivant a été découverte la première et elle est encore la seule employée pratiquement; mais depuis quelques années nous connaissons un autre procédé. Dans cette nouvelle méthode on sépare les microbes et on les fait périr, pour ne garder que les produits qu'ils ont élaborés pendant leur vie.

Ce procédé d'immunisation, appelé vaccination chimique, par opposition à la vaccination microbienne, a été tenté d'abord par M. Pasteur pour le choléra des poules et par M. Toussaint pour le charbon. La vaccination chimique a été définitivement démontrée par les recherches de MM. Salmon, Smith, Charrin, Roux, Chamberland, Ehrlich, etc.

Je ne m'arrête pas aux nombreux travaux (particulièrement à ceux de Behring et de Kitasato, qui font époque), qu'a suscités l'histoire de l'immunité et qui ont éclairé bien des points obscurs de cette importante question de pathologie générale.

Il ne faudrait cependant pas nous faire des illusions et croire que nous avons pénétré le mécanisme intime de l'immunité. On a établi que l'injection des produits solubles rend les animaux réfractaires, — voilà un pas en avant; mais le fond même du problème reste encore à résoudre.

L'influence importante du mécanisme de l'immunité sur les modifications chimiques dans l'organisme est fort peu étudiée jusqu'à présent.



Au moment que nous avons commencé nos recherches, nous n'avons trouvé dans la littérature que quelques indications éparses à ce sujet.

Klemperer a étudié les échanges azotés à la suite des injections répétées de la tuberculine, mais seulement chez les phtisiques.

A notre connaissance c'est le Dr Decroly qui, le premier, fit des recherches expérimentales sur l'influence des injections répétées des toxines microbiennes sur les échanges nutritifs. Ces expériences, disons le en passant, ont été publiées plus tard, que nous avons commencé notre travail (voir notre rapport à la société des médecins de l'Université de Tomsk, 1898).

Decroly mit en évidence les modifications de la sécrétion urinaire à la suite des injections des toxines d'une part, et des mélanges des sérums antitoxiques et des toxines de l'autre. Comme on le voit, cet auteur s'occupe principalement *de l'immunité passive* et ne fait que quelques-unes expériences relativement à *l'immunité active.*

« Toute intoxication, dit Decroly, provoque une chute rapide, considérable et prolongée du poids, même en l'absence de toute anorexie. Cette chute ne résulte donc pas d'un défaut d'absorption ou de digestion, mais bien d'une augmentation des processus de la désassimilation. Et de fait, toutes nos expériences démontrent que chaque diminution de poids s'accompagne d'une élévation dans la quantité d'urine et particulièrement de ses éléments constituants, azote, phosphore, chlore et soufre; donc ces toxines constituent toutes trois des poisons nutritifs cataboliques. »

« La perte de la substance organisée est la plus intense pour la botuline, ensuite pour la toxine diphtérique, enfin pour la tétanine. »

« Si l'antitétanine a été administrée à dose suffisante avant la tétanine, ou bien avant que celle-ci ait eu le temps d'agir, il n'apparaît aucun symptôme nutritif. »

« Au point de vue des divers facteurs considérés (urée, phosphates, chlorures) l'intoxication par la toxine diphtérique combinée avec une dose insuffisante de sérum se caractérise absolument par les mêmes phénomènes que l'intoxication par la toxine seule. »

« Si l'on espace suffisamment l'administration des injections des toxines, on peut les répéter quasi indéfiniment et, ce qui est plus intéressant, on peut les augmenter de plus en plus sans qu'une réaction bien marquée survienne (voir nos 33 et 34, les deux expériences avec la toxine diphtérique, et no 14, la seule expérience avec la botuline). » Decroly : *Etude de l'action des toxines et antitoxines sur la nutrition générale.* Archives intern. de Pharmacodynamie, vol. IV, 1898, pages 385—489.



D'après ARLOING (*Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Archives intern. de Pharmacodynamie, vol. V, 1899), la toxine diphtérique entraine toujours une diminution de l'urée, des phosphates et des chlorures, débutant d'emblée ou précédée d'une augmentation relative de l'urée et des phosphates dans les intoxications moins violentes.

Le mélange de sérum antidiphtérique et de toxine fait osciller les quantités de l'urée et des phosphates, au voisinage des *minima* de l'état normal et les quantités des chlorures au voisinage des *maxima*.

Ces recherches sont naturellement loin d'être suffisantes pour qu'on puisse regarder la question comme épuisée; les auteurs précités n'ont presque pas touché à la question si importante de la nature des processus d'assimilation et de désassimilation sous *l'influence des injections répétées de la même dose des toxines.*

Prenant en considération l'absence dans la littérature des données sur le métabolisme sous l'influence *des injections répétées des toxines microbiennes* d'une part et l'intérêt profond que présente cette question de l'autre, je me suis proposé de contribuer à combler cette lacune.

Nous avons étudié l'action des toxines sur les échanges nutritifs, quand les doses de toxine ont été suffisamment espacées et n'ont été augmentées que tout à fait graduellement.

On remarquera que la dose donnée a été la même. La toxine était injectée sous la peau.

Comme sujets d'expériences nous avons choisi des chiens.

Pour que les variations normales entre les expériences d'une même série fussent moindres, je soumettais les chiens *dans une série d'experiences au même régime :* les animaux recevaient une nourriture déterminée pour établir un équilibre nutritif aussi parfait que possible.

Dans une autre série d'expériences les animaux ont été soumis au jeûne absolu et la toxine a été injectée sous la peau du chien au bout de 4 jours de jeûne, quand l'élimination journalière de l'azote, comme on le sait, ne varie presque pas.

Lorsqu'on se propose d'étudier les échanges nutritifs chez les animaux, il est nécessaire de pouvoir recueillir la totalité des urines et des fèces. A cet effet nous avons pratiqué le cathétérisme pour recueillir la quantité journalière des urines.

Pour déterminer l'azote total la méthode que j'employai fut celle de KJELDAHL modifiée par WILFARTH.

Les chlorures étaient dosés par le procédé VOLHARD en se servant de la solution déci-normale de nitrate d'argent.



Quant au dosage des phosphates, on le faisait d'après la méthode de Neubauer basée sur la propriété de l'acétate d'urane de précipiter les phosphates.

Je déterminais N, P_2O_5 et Cl au moins en deux portions et dans les tableaux suivants nous avons mis en chiffres les moyennes de deux ou trois analyses semblables.

Notre travail se divise en trois parties :

1. *Les injections répétées de la toxine pyocyanique.*
2. *Les injections répétées de la toxine du colibacille.*
3. *Les injections répétées de la toxine diphtérique.*

Les cultures du colibacille et du bacille pyocyanique, la toxine diphtérique ont été fournies par l'Institut d'Hygiène, à Tomsk.

Je me permets de donner ci-dessous, comme spécimen, des procès verbaux de quelques-unes de mes expériences, ne donnant des autres que les résultats définitifs.

Série I.

Expériences sur les animaux en état d'inanition.

1. — Toxine pyocyanique.

Pour faire nos immunisations nous avons employé des bacilles obtenus sur pomme de terre. Quand on inocule des tranches de pomme de terre avec cet organisme, elles présentent, après 2 jours de couveuse, un enduit épais constitué par la culture. Cet enduit est gratté et desséchée à la température voisine de 98°C.

Des bacilles ainsi préparés nous avons extrait la toxine par la méthode de Krehl(1).

Expérience IV.

Le 18 mars 1898, au bout de 4 jours de jeûne, le chien du poids de 14 kilogrammes a reçu sous la peau la toxine pyocyanique (0,04 des bacilles desséchés par kilogramme de poids vif).

Le 22 mars 1898, la même dose de la toxine fut répétée et 2 jours après cette injection le chien recevait de la nourriture. Lorsque l'animal, le 12 avril, était en équilibre nutritif, on injectait la même dose de toxine et cela de nouveau au bout de 4 jours de jeûne.

Faisons remarquer, avant d'entrer dans les détails de cette expérience, que chez les animaux soumis au jeûne absolu les toxines sont capables de

(1) Archiv f. experim. Path. u. Pharmak., Bd. XXXV u. Bd. XL.

provoquer une augmentation de l'azote très considérable pendant les 2 jours qui suivent l'injection.

Prenant en considération cette modification de l'azote, nous avons indiqué dans nos tableaux non seulement les quantités de l'azote pour chaque jour, mais aussi — en chiffres gras — la *moyenne* de l'azote de deux journées voisines précédentes et de celles subséquentes à l'injection. En comparant ces moyennes, nous avons calculé les modifications de l'azote pour cent.

Le phosphore augmente le premier jour qui suit l'injection pour diminuer le surlendemain. Prenant en considération cette modification du phosphore, je n'ai comparé que les données numériques de deux journées voisines (c'est à dire l'élimination de P_2O_5 d'un jour précédent et d'un jour qui suit l'injection).

Expérience IV.

Jours de jeûne	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	OBSERVATIONS
3	10,20	38,70	2,38			0,56		
4	10,00	38,50	2,41	**2,39**		0,58	4,10	
5	9,75	40,80	4,40			1,00	4,40	1re injection de toxine pyocyanique.
6	9,50	39,40	4,20	**4,30**	**+ 79,90**	0,89	4,70	
7	9,32	38,80	2,94			0,46		
8	9,20	38,70	2,33	**2,30**		0,40	5,70	
9	9,00	39,40	3,08			0,61	5,00	2e injection de toxine pyocyanique.
10	8,80	39,10	2,94	**3,01**	**+ 30**	0,47		
3	10,00	38,40	2,63					
4	9,68	38,20	2,39	**2,51**		0,57	4,10	
5	9,45	39,40	2,95			0,65	4,50	3e injection de toxine pyocyanique.
6	9,35		2,69	**2,82**	**+ 12**			

Par conséquent, chez l'animal de l'expérience IV la première dose de toxine provoqua une chute considérable du poids; après la troisième injection, nouvelle chute, mais moins considérable.

De même, l'azote et le phosphore augmentent considérablement après la première injection : l'azote de 80 % et le phosphore de 72 %.

Après la seconde injection le N augmente de 30 %, le P_2O_5 de 52 %. Après la troisième injection l'azote n'augmente que de 12 %, le phosphore de 14 %.

Les expériences variant très peu les unes des autres, nous résumons les résultats obtenus dans le tableau suivant, où nous indiquons en % les modifications de N et de P_2O_5 après la première injection et les suivantes.

	Expérience I	Expérience II	Expérience III	Expérience IV	Expérience V	Expérience VI	Expérience VII
Augmentation de N après la première injection	55 %	118 %	38 %	80 %	112 %	82 %	48 %
Augmentation de N après la seconde injection	—	—	11 %	30 %	—	30 %	
Augmentation de N après la troisième injection	—	—	11 %	12 %	27 %	18 %	24 %

Il s'ensuit, que l'augmentation de la quantité de l'azote monte jusqu'à 118 pour cent (38 %—118 %) après les premières injections des produits solubles stérilisés du bacille pyocyanique; les injections suivantes ne font augmenter les substances azotées que de 30 %.

En moyenne, après les premières injections de toxine du baccille pyocyanique la quantité de N s'élève de 74 % et après les suivantes injections seulement de 18 %.

	Expérience I	Expérience II	Expérience III	Expérience IV	Expérience V	Expérience VI	Expérience VII
Augmentation de P_2O_5 après la première injection	50 %	143 %	27 %	72 %	90 %	—	55 %
Augmentation de P_2O_5 après la seconde injection			—	52 %	—	6,4 %	—
Augmentation de P_2O_5 après la troisième injection			16 %	14 %		5,4 %	39 %

Nous croyons donc pouvoir conclure que les modifications du phosphore sont analogues à celles des substances azotées, puisque, en moyenne, la première dose de toxine fait augmenter le P_2O_5 de 72,8 % et les injections suivantes de 23 % seulement.

2. — Toxine du colibacille.

Relativement aux méthodes d'expériences et d'élaboration de résultats, j'ai suivi exactement les règles indiquées dans le chapitre précédent.

Expérience XVI.

Le 1er octobre 1898 j'ai injecté la première dose de toxine du bacillus coli communis sous la peau du chien, auquel on n'avait donné aucune nourriture pendant les 4 jours précédents.

Injection de 0,03 des bacilles desséchés par kilogramme de poids vif.

Après avoir examiné les modifications de la sécrétion urinaire à la suite de cette injection, le chien a été engraissé et le 21 octobre on lui injecta la même dose de la toxine après 4 jours de jeûne.

La troisième injection le 12 novembre et la quatrième le 3 décembre 1898, ont été faites de la même manière.

Expérience XVI.

Jours de jeûne	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des fèces et des urines	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
3	13,92	38,5	5,63	0,24	5,87			1,00	5,60	0,31	
4	13,67	38,4	5,24	0,24	5,48	**5,67**		0,90	5,80	0,28	
5	13,25	39,7	10,07	0,36	10,43			2,00	5,00	0,32	1e injection de toxine bacillus coli communis.
6	12,90	39,3	8,12	0,36	8,48	**9,45**	**+ 66**	0,81	10,00	0,25	
7	—	—	6,97	0,36	7,33						
2	15,00		6,41	0,18	6,59			0,83			
3	14,65	38,2	5,30	0,18	5,48			0,85	6,20	0,38	
4	14,35	38,5	5,35	0,18	5,53	**5,50**		0,95	5,60	0,45	
5	13,95	38,9	7,22	0,28	7,50			1,60	4,50	0,21	2e injection de toxine.
6	13,65	—	6,02	0,28	6,30	**6,90**	**+ 25**	0,80	7,50		
7	13,40	—	4,28	0,28	4,56			0,85	11,50		
3	13,35	38,6	5,40	0,20	5,60			1,00	5,40	0,25	
4	13,00	38,9	5,02	0,20	5,22	**5,41**		0,90	5,50	0,27	
5	12,74	39,8	6,39	0,20	6,59			1,10	5,80	0,31	3e injection de toxine.
6	12,45	—	5,93	0,20	6,13	**6,36**	**+ 17**	0,60	9,80	0,10	
2	14,40	38,3	4,94	0,31	5,25			0,70			
3	13,95	—	4,73	0,31	5,04					0,34	
4	13,65	38,4	4,47	0,31	4,78	**4,91**		0,71	6,20	0,29	
5	13,50	39,0	5,42	0,19	5,61			0,87	6,40	0,30	4e injection de toxine.
6	13,20		4,68	0,19	4,87	**5,24**	**+ 6,7**	0,50	9,30	0,05	
7	13,00		3,92	0,19	4,11			0,66	5,90		

Je crois pouvoir tirer de cette expérience les conclusions suivantes :

1. Après la première injection la quantité de N total est supérieure à la moyenne : l'augmentation de N est de 66 %, et celle de P_2O_5 de 110 %.

2. La deuxième dose provoque une augmentation de N éliminé de 25 % et de P_2O_5 de 68 %.

3. Après la troisième injection nouvelle augmentation de désassimilation, mais moins considérable. L'azote monte jusqu'à 17 % et le phosphore jusqu'à 22 %.

4. Après la quatrième injection la quantité des substances azotées s'élève seulement jusqu'à 6,7 % et celle de P_2O_5 à 22 %.

5. Les chlorures diminuent plus ou moins après chaque injection.

6. Le poids du chien tombe considérablement après la première injection et à un moindre degré après les injections suivantes.

Les résultats que nous avons obtenus dans les autres expériences se trouvent consignés dans le petit tableau ci-après.

	Expérience XIV	Expérience XV	Expérience XVI	Expérience XVII	Expérience XVIII
Augmentation de N après la première injection. .	60 %	49 %	66 %	35 %	39 %
Augmentation de N après la seconde injection . .	25 %	16 %	25 %	20 %	—
Augmentation de N après la troisième injection. .			17 %	—	18 %
Augmentation de N après la quatrième injection .			6,7 %		

Ici nous constatons que l'azote augmente très considérablement après la première injection : en moyenne de 49,8 % (de 35 % à 66 %) et à un moindre degré après les injections suivantes : en moyenne de 18,2 % (de 6,7 % à 25 %).

	Expérience XIV	Expérience XV	Expérience XVI	Expérience XVII	Expérience XVIII
Augmentation de P_2O_5 après la première injection.	54,6 %	46 %	110 %	44 %	62 %
Augmentation de P_2O_5 après la seconde injection .	40 %	5,4 %	68 %	22 %	—
Augmentation de P_2O_5 après la troisième injection.			22 %	—	22 %
Augmentation de P_2O_5 après la quatrième injection			22 %		

Par conséquent, les modifications de P_2O_5 sont analogues à celles de l'azote.

En moyenne, après les premières injections l'augmentation de la quantité de P_2O_5 monte jusqu'à 63,3 %; après les injections suivantes le P_2O_5 s'élève seulement jusqu'à 28,7 %.

Ajoutons que la quantité de NaCl est subnormale presque après chaque injection de toxine.

3. — Toxine diphtérique.

Expérience XXIX.

La dose de 0,05 c.c. de toxine diphtérique amenait la mort d'un cobaye de poids moyen dans les 48 heures.

La toxine était injectée sous la peau, à trois reprises, à 19 ou 22 jours d'intervalle, à la dose de 0,12 c.c.

Le chien pendant l'expérience n'a reçu aucune nourriture et chaque fois on injectait la toxine au bout de 4 jours de jeûne, comme nous avons déjà dit plus haut.

Le tableau suivant (XXIX) nous montre quels sont les échanges nutritifs à la suite des injections répétées de la toxine diphtérique.

Expérience XXIX.

Jours de jeûne	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P2O5 dans les urines	N/P2O5 dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
1	12,00		5,83			1,30	4,40	0,41	
2	11,10	38,5	5,44			1,20	4,50	—	
3	11,40	38,6	4,81			1,11	4,30	0,17	
4	11,10	38,5	5,02	**4,91**		1,00	5,00	0,12	
5	10,82	39,3	6,10			1,26	4,80	0,35	1e injection de 0 12 de toxine.
6	10,68	38,9	5,01	**5,55**	**+ 13**	0,73	6,80	0,26	
3	11,00		4,42			0,73	6,00		
4	10,10		4,51	**4,46**		0,76	5,90		
5	10,45		5,00			0,95	5,20		2e injection de 0,12 de toxine.
6	10,25		4,13	**4,86**	**+ 8,9**	0,40	9,10		
7	10,00		3,67			—			
3	11,50		5,01			0,93	5,30	0,20	
4	11,30	38,3	4,93	**4,97**		0,93	5,10	0,18	
5	11,10	38,5	5,29			1,08	4,90	0,24	3e injection de 0,12 de toxine.
6	10,96	38,6	4,95	**5,12**	**+ 3**	0,88	5,60	0,26	
7	10,78	38,4	4,90			1,00	4,90		

1. A la suite de la première injection, N augmente de 13 % et P_2O_5 de 26 %.

2. Après la deuxième injection, N s'élève de 8,9 % et P_2O_6 de 25 %.

3. Après la troisième injection, l'augmentation de N monte seulement jusqu'à 3 % et celle de P_2O_5 jusqu'à 16 %.

Résumons les résultats des autres expériences dans les tableaux suivants :

	Expérience XXVIII	Expérience XXIX	Expérience XXX	Expérience XXXI	Expérience XXXVI
Modification de N après la première injection de toxine diphtérique	77 %	13 %	—	—	25 %
Modification de N après la deuxième injection de toxine	34 %	8,9 %	—	—	—
Modification de N après la troisième injection de toxine	—	3 %	2,7 %	—	—
Modification de N après la quatrième injection de toxine	—	—	— 3,2 %	2,3 %	—

	Expérience XXVIII	Expérience XXIX	Expérience XXX	Expérience XXXI	Expérience XXXVI
Modification de P_2O_5 après la première injection de toxine diphtérique	24 %	26 %	—	—	38 %
Modification de P_2O_5 après la deuxième injection de toxine.	28 %	25 %	—	—	—
Modification de P_2O_5 après la troisième injection de toxine.	—	16 %	10 %	—	—
Modification de P_2O_5 après la quatrième injection de toxine.	—	—	— 3,3 %	4,7 %	—

Par conséquent, après les premières injections de toxine diphtérique l'azote augmente, en moyenne, de 38 % et le phosphore de 32 %; après les injections suivantes l'azote de 7 % et le phosphore de 12 %.

SÉRIE II.

Expériences sur les chiens en état d'équilibre azotique.

Je dois faire remarquer ici que dans toutes mes recherches j'ai tenu les chiens en observation pendant plusieurs jours avant l'injection, afin d'établir l'équilibre nutritif des animaux.

Ils étaient alimentés avec la viande de cheval et avec du riz; la quantité qu'ils recevaient, déterminée d'après PFLÜGER (1), pouvait entretenir leurs poids sans perte ni gain.

Lorsque ce premier résultat était obtenu, on procédait quotidiennement à l'analyse des urines et, à des jours déterminés, on injectait la toxine dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Avant d'exposer les résultats de ces recherches, remarquons que la moyenne normale de N a été calculée des données numériques de trois journées voisines, qui précèdent l'injection de la toxine.

Dans nos expériences nous avons employé des petites et des moyennes doses de toxine.

Parmi les nombreuses observations, faites sur divers chiens, je choisis spécialement les expériences suivantes, parce qu'elles me paraissent les plus démonstratives et qu'elles résument, en les groupant, les données qui ont été obtenues.

1. — Toxine pyocyanique.

Expérience IX.

La dose de toxine était la même que dans les expériences précédentes sur les chiens soumis au jeûne absolu.

Le chien recevait successivement deux doses de toxine.

L'animal reçevait de la nourriture précitée : 500 gr. de viande de cheval, 50 gr. du riz et environ 200 c.c. d'eau.

100 gr. de viande de cheval contiennent 3 gr. de N et 1 gr. de graisse; 100 gr. de riz, 1,22 de N, 0,88 de graisse et 78,5 d'amidon.

Par conséquent, la ration journalière du chien contient 682,35 calories.

Les pertes caloriques du chien de poids 11,3 kilogr. sont d'après PFLÜGER de 621,5 calories (11,3 kgr × 55 calor.)

(1) Archiv f. die gesammte Physiologie, Bd. 52 S. 77 u. Bd. 67.

Lorsque le chien était en état d'équilibre azotique, il a reçu à deux reprises 0,04 de toxine par kilogr., la seconde dose 10 jours après la première.

Expérience IX.

Jours	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des fèces et des urines	Moyennes de N	Modification de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
16 oct. 1898	11,30	38,1	17,14	0,74	17,88						
17 »	11,35	38,0	16,70	0,74	17,45			2,10	7,90	0,63	
18 »	11,25	38,2	17,20	0,74	17,94	**17,75**		2,23	7 70	0,61	
19 »	11,20	39,1	18,38	0,74	19,12			1.83	10,00	0,57	1e injection de
20 »	11.16	39,0	18,70	0,74	19,44			2,00	9,00	0,49	toxine.
21 »	11,10		17,02	0,74	17,76	**18,77**	**+ 5,7**	2,12	8,00	0,62	
26 »	11,15	38,3	16,51	0,52	17,03			2,30			
27 »	11,20	38,1	17,00	0,52	17,52			—		0,58	
28 »	11,20	38,3	16,82	0,32	17.34	**17,29**		2,21	7,60	0,60	
29 »	11,00	39,4	17,91	0,68	18,59			1,80	9,60	0,34	2e injection de
30 »	11,10	—	15,63	0,68	16,31			1,75	8,80	0,41	toxine.
31 »	11,15	—	16,00	0,68	16,68	**17,19**	**– 0,5 %**	2,00	8,00	0,65	

Ce tableau démontre que :

1. Après la première injection la quantité de N éliminée pendant les deux jours qui suivent l'injection dépasse la moyenne normale de 5,7 %; après la seconde injection l'augmentation de la quantité d'azote est de 4 % seulement le premier jour et celle-ci est inférieure à la moyenne normale le second jour.

2. La quantité de P_2O_5 est inférieure à la moyenne normale après chaque injection : elle diminue de 21 % à 28 %.

3. Les chlorures, de même, présentent en général après chaque injection une phase de diminution avec retour ultérieur vers la moyenne.

Expérience X.

Le chien recevait successivement des doses de toxine et présentait un certain degré d'immunité contre une dose de 0,04 par kilogramme de poids. L'animal était alimenté par la nourriture indiquée : 650 gr. de la viande de cheval, 60 gr. de riz et 250 c.c. d'eau.

La viande de cheval contenait 3,4 % de N et 1 % de la graisse.

La toxine pyocyanique était injectée sous la peau à deux reprises.

Expérience X.

Jours	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des urines et des fèces	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	OBSERVATIONS
1 nov. 1898	15,00	38,6	20,52	1,10	21,62					
2 »	14,90	38,7	20,73	1,10	21,83					
3 »	15,00	38,4	20,25	1,10	21,35	**21,60**		2,89	7,00	
4 »	14,85	39,2	21,41	1,10	22,52			2,38	8,90	1re injection de toxine.
5 »	15,00	39,0	21,11	1,10	22,21					
6 »	14,96		20,02	1,10	21,12	**21,95**	**+ 1,6**			
12 »	15,08		20,91	0,97	21,88					
13 »	15,10		20,47	0,97	21,44					
14 »	15,00	38,8	21,14	0,97	22,11	**21,81**		2,81	7,50	
15 »	14,92	39,7	21,03	0,97	22,00			2,33	9,00	2me injection de toxine.
16 »	15,06		21,45	0,97	22,42			2,51	8,50	
17 »	14,19		20,15	0,97	21,12	**21,84**	**+ 0,1**			

En résumé : à la suite de la première dose, le N total augmente de 1,6 % et après la seconde injection seulement de 0,1 %.

La quantité des phosphates diminue aussi bien après la première qu'après la seconde injection de toxine pyocyanique.

Toxine du colibacille.

Expérience XX.

Les pertes caloriques du chien (du poids de 14,2 kilogramme) étaient compensées par la nourriture suivante : 600 gr. de viande de cheval et de 50 gr. du riz.

La toxine était injectée à 3 reprises, à 10—20 jours d'intervalle, à la dose de 0,03 de bacilles desséchés par kilogramme de poids.

Jours	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des fèces et des urines	Moyennes de N	Modification de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
30 janv. 1899	14,40	38,7	19,61	0,83	20,44			2,40	8,10	0,61	
31 »	14,20	38,8	19,82	0,83	20,65			2,44		0,58	
1 fév. 1899	14,22	38,7	19,90	0,83	20,73	**20,60**		2,51	7,90	0,64	
2 »	14,12	39,4	22,30	0,83	23,13			2,10	10,60	0,70	1e injection de toxine.
3 »	14,00	39,3	22,67	0,83	23,50			2,04	11,10	0,51	
4 »	13,80	—	26,43	0,83	27,26	**24,63**	**+ 19,5**	2,64	10,00	0,60	
8 »	14,00		19,60	0,71	20,31			2,30		0,55	
9 »	14,00		20,40	0,71	21,11			2,41	8,00	0,53	
10 »	14,10	39,1	20,00	0,71	20,71	**20,71**		2,40	8,30	0,60	
11 »	14,20	39,6	17,33	0,61	17,94			1,82	9,50	0,41	2e injection de toxine.
12 »	14,10		22,60	0,61	23,21			2,00	11,30	0,39	
13 »			23,24	0,61	23,85	**21,66**	**+ 4,5**	2,23	10,30		
17 mars 1899	14,90		19,31	0,90	20,21						
18 »	14,93	38,6	19,60	0,90	20,50			2,50	7,80	0,59	
19 »	15,00	38,8	18,99	0,90	19,89	**20,20**		2,33	8,10	0,54	
20 »	15,10	39,1	19,80	0,90	20,70			1,82	10,00	0,21	3e injection de toxine.
21 »	15,02	38,8	19,30	0,90	20,20			2,10	9,10	0,15	
22 »	14,92	38,7	18,70	0,62	19,32	**20,17**	**— 0,15**	2,33	8,00	0,23	

Dans l'expérience XX l'azote, qui augmente considérablement après la première dose (de 19,5 %), se modifie seulement d'une manière légère à la suite de la dernière injection (augmentation de 2 % le premier jour).

Les phosphates présentent une diminution de 17 à 24 % après chaque injection. Quant au Cl, l'élimination totale en reste au moins égale à la moyenne après la première injection et tend à descendre après les injections suivantes.

Expérience XIX.

Le chien reçoit au préalable des injections de toxine du colibacille et acquiert ainsi un certain degré d'immunité.

Après, on cherchait à obtenir l'équilibre nutritif de l'animal. Le chien recevait chaque jour 600 gr. de viande de cheval, 60 gr. de riz et 200 c.c. d'eau.

En moyenne, la viande de cheval contient 3,6 % de N et 1 % de graisse; le riz 1,22 % de N.

La toxine a été injectée à deux reprises, à 12 jours d'intervalle.

Expérience XIX.

Jours	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des fèces et des urines	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
8 janv. 1899	15,16	38,6	20,90					2,60			
9 »	15,20		21,00	1,00	22,00			2,90	7,20		
10 »	15,28		20,62	1,00	21,62			—			
11 »	15,27	38,7	20,78	1,00	21,78	**21,80**		2,76	7,50		
12 »	15,12	39,5	22,27	1,00	23,27			2,78	8,00		1e injection de toxine.
13 »	15,05	39,4	21,43	1.00	22,43			2,30	9,30		
14 »	15,10	—	20,90	1,00	21,90	**22,53**	**+ 3**	2,50			
22 janv. 1899	15,10		20,48	0,93	21,41						
23 »	15,14	38,4	21,15	0,93	22,08			2,80			
24 »	15,20	—	20,85	0,93	21,78			2,80	7,40	0,68	
25 »	15,05	38,6	21,00	0,93	21,93	**21,93**		2,60	8,00	0,71	
26 »	14,80	39,8	20,77	1,21	21,98			1,80	11,50	0,58	2e injection de toxine.
27 »	15,10	38.9	20,00	1,21	21,21			1,83	10,00	0,22	
28 »	15,05	38.5	16,89	1,21	21,10	**21,43**	**— 2,3**	2,40		0,08	

A ce chien a été faite une troisième injection qui provoqua les mêmes modifications que la deuxième injection.

Voyons ce qui s'est passé sous l'influence de la toxine :

Le total de N ne s'élève sensiblement qu'après la première injection. Dans la suite, l'animal éliminait presque la même quantité d'azote que durant la période de l'équilibre, tandis que le P_2O_5 et le Cl diminuaient à la suite de chaque injection.



Toxine diphtérique.

Expérience XXXIII.

En répétant des doses minimes, graduellement augmentées, nous avons tâché d'augmenter le pouvoir de résistance de cet animal contre la dose de 0,8 de toxine diphtérique et ensuite le chien a été soumis au même régime : 500 gr. de viande de cheval, 50 gr. du riz et 150 c. c. d'eau.

Lorsque l'équilibre azotique du chien avait été obtenu, on lui injecta à trois reprises, la dose de 1 c.c. et nous avons tâché de déterminer les phénomènes urinaires, quand l'immunité artificielle s'établit.

Jours	Poids de l'animal	Température	N dans les urines	N dans les fèces	Azote des fèces et des urines	Moyennes de N	Modifications de N p. 100	P_2O_5 dans les urines	$\frac{N}{P_2O_5}$ dans les urines	NaCl dans les urines	OBSERVATIONS
18 fév. 1899	12,50		17,20					2,00			
20 »	12,35		16,90								
21 »	12,35		17,00	0,54	17,54						
23 »	12,30		17,00	0,54	17,54			2,10			
24 »	12,35		16,84	0,54	17,38			1,98			
25 »	12,37	38,8	16,68	0,54	17,22			2,10	7,90	0,51	
26 »	12,40	38,5	16,69	0,54	17,23	**17,27**	**+ 3**	2,10	7,90	0,47	
27 »	12,35	39,0	17,01	0,71	17,72			1,88	9,00	0,65	1e injection de toxine.
28 »	12,30	38,6	17,31	0,71	18,02			2,00	8,60	0,55	
1 mars 1899	12,30		16,92	0,71	17,63	**17,79**				0,40	
7 mars 1899	12,38		16,61	0,65	17,26						
8 »	12,40		16,54	0,65	17,19			1,96	8,40	0,49	
9 »	12,38	38,6	16,44	0,65	17,09	**17,18**		2,03	8,00	0,49	
10 »	12,40	38,8	16,61	0,65	17,26			1,89	8,70	0,52	2e injection de toxine.
11 »	12,45	38,9	16,36	0,65	17,01			1,70	9,60	0,54	
12 »	12,50		16,05	0,65	16,70	**16,99**	**— 1,1**	1,68	9,50	0,53	
20 mars 1899	12,40		16,82	0,50	17,32						
21 »	12,35		17,03	0,50	17,53			2,15	7,90	0,45	
22 »	12,35	38,7	16,55	0,50	17,05	**17,03**		2,21	7,40	0,45	
23 »	12,40	30,0	16,68	0,50	17,18			**1,76**	9,40	0,44	3e injection de toxine.
24 »	12,40		16,81	0,50	17,33			1,80	9,30	0,40	
25 »	—	—	16,16	0,50	16,66	**17,05**	**— 1,5**				

L'expérience XXXIII dénote les modifications suivantes :

1. La quantité d'azote émise après la première injection augmente de 3 %; les modifications de N sont peu sensibles après les dernières injections du poison.

2. Les valeurs de P_2O_5 deviennent à la suite de chaque injection subnormales, puis retournent à la moyenne.

3. Par contre, le Cl était supérieur à la moyenne après la première et deuxième injection, mais il n'atteint pas la moyenne à dater de la troisième injection.

Conclusions.

1. TOXINE PYOCYANIQUE. — *Chez les animaux en état d'inanition, l'azote et le phosphore augmentent considérablement à la suite de la première et à un moindre degré après la deuxième ou troisième injection.*

En moyenne; l'augmentation de l'azote est de 74 % et celle du phosphore de 73 % après les premières doses de toxine pyocyanique; l'augmentation de N est de 19 % et celle de P_2O_5 de 23 % seulement à la suite des injections suivantes.

De même, la première dose provoque une chute considérable du poids; après la seconde ou la troisième dose nouvelle chute, mais moins considérable et de moins longue durée.

Quant au Cl, l'élimination totale en reste au moins égale, si pas supérieure à la moyenne à après les deux premières injections, puis elle tend à descendre.

Chez les animaux nourris, si des doses de toxine ont été répétées, il s'établit peu à peu un certain état refractaire manifeste.

Au cours de cettte immunsiation les modifications du poids et de l'azote deviennent de moins en moins nettes après chaque injection; le phosphore présente une diminution assez notable (le premier jour) après chaque injection; le chlore se comporte de même.

2. TOXINE DU BACILLE COLI COMMUNIS. — Les modifications de poids, de N, de P_2O_5 et de Cl sont presque identiques à celles produites par la toxine pyocyanique.

3. TOXINE DIPHTÉRIQUE. — Chez les animaux en inanition la première dose provoque une chute de poids en augmentant la désassimilation, d'où hyperazoturie, hyperphosphaturie, mais l'augmention de N et de P_2O_5 est moins forte qu'après les injections de la toxine pyocyanique et de celle du colibacille (dans les expériences précédentes).

En même temps le chlore présente une ascension assez marquée et retourne, dans la suite, à la normale.

A la suite de la seconde injection et les suivantes, le N et le P_2O_5 augmentent à un moins degré; leur quantité peut être quelquefois subnormale. Quant au chlore, son élimination reste au moins égale, si pas supérieure, à la moyenne.

Chez les animaux en équilibre nutritif et soumis à un régime constant, les modifications de N deviennent de moins en moins marquées après chaque injection. L'immunisation complète pour une dose donnée se caractérise en ce qu'elle peut être administrée sans provoquer aucune modification dans le poids de l'animal, ni aucun trouble dans l'élimination de l'azote et du chlore.



Par contre, le phosphore tombe après chaque injection au-dessous de la normale.

Un fait remarquable, sur lequel nous désirons appeler particulièrement l'attention, c'est l'élimination phosphatique après les injections répétées de toxines chez les animaux nourris.

Nous voyons, et cela sans exception, que la quantité de P_2O_5 est notablement inférieure à la moyenne normale(1) : *à la suite d'injections répétées le* P_2O_5 *diminue de 17 °/o à 28 °/o.*

En moyenne, *le rapport de* $\frac{Az}{P_2O_5} = 9$ *à 11, tandis qu'à la période normale la relation de* $\frac{Az}{P_2O_5} = 7,5$ *à 8.*

Remarquons ici que ce phénomène de l'hypophosphaturie ne semble encore avoir été signalé dans aucune des recherches expérimentales sur les échanges nutritifs.

Ajoutons que chez les animaux en inanition, soumis aux injections répétées du poison microbien le P_2O_5 dépasse la moyenne seulement le premier jour et diminue le second, tandis qu'en même temps s'observe l'augmentation de la quantité d'azote.

Prenant en considération cette modification de P_2O_5, nous pensons qu'au cours de l'immunisation les phosphates sont retenus dans l'organisme, probablement dans un but plastique.

Tomsk, novembre 1900.

(1) CHARRIN, CHEVALLIER, ARLOING, DECROLY (en partie) ont trouvé qu'après les intoxications par les toxines (c'est-à-dire après les premières injections de toxines) la quantité de P_2O_5 émise est supérieure à la moyenne normale.



Aus dem experimental pathologischen Institute des Hofrates
Prof. Dr A. Spina in Prag.

Weitere Beiträge zur Lehre von der Wirkung des Thyreoidalen-Saftes auf das Centralnervensystem[1]

von

Docent Dr Ladisl. HAŠKOVEC.

In meiner Arbeit *Ueber die Wirkung des Thyreoidin auf das Centralnervensystem,* die im Jahre 1896 in den Abhandlungen der böhm. Academie(2), veröffentlicht worden ist, zeigte ich, dass die intravenöse Injection des aus frischen Drüsen des Hundes oder des aus Merck's Thyreoidinum siccatum bereiteten Wasserextractes bei Hunden eine kurz andauernde Depression des Blutdruckes und Acceleration des Pulses bewirkt. Ich studierte damals die letztere Erscheinung. Die erwähnte Acceleration tritt ein, auch wenn wir die Vagi durchschneiden oder ihre peripheren Organe mit Atropin paralysieren. Hieraus folgt, dass die Acceleration nicht durch die Paralyse des N. Vagus, zum mindesten nicht nur durch die Paralyse des Vagus bewirkt wird. Falls wir dann die Medulla oblongata durchschnitten, trat keine Acceleration ein, woraus mit hoher Warhscheinlichkeit gefolgert werden konnte, dass auch eine directe Reizung des Herzens die einzige Ursache der Acceleration nicht sein konnte. Wir konnten somit der Ansicht sein, dass mittels des Thyreoidins das Centrum des Nervi accelerantis gereizt werde.

(1) Vorgelegt der k. k. böhm. Kaiser Franz-Josef Academie 1900.

(2) Vorgelegt am 14 Februar 1896 der böhm. Kaiser Franz-Josef Academie. Die Voranzeige über die Resultate dieser Arbeit waren in den Wiener med. Blättern 1895 No 47 publiciert.

Der directe Beweis hiefür wurde in folgendem Versuchen gegeben: wenn das Rückenmarck oberhalb des 1. Brustwirbels, also ober dem Abgange der Fasern des N. accelerantis aus dem Rückenmarcke, durchschnitten, oder beide Ganglia stellata exstirpirt werden, tritt nach der Thyreoidininjection keine Acceleration ein.

Ausnahmsweise trat nach dem Durchschneiden der Medulla oblongata oder nach Exstirpation der Ganglia stellata nach der thyreoidalen Injection zwar eine Acceleration des Pulses ein, aber diese war so unbedeutend, um 1—2 Pulsschläge in einem Zeitraume, in welchem dieselbe Dosis bei demselben Hunde vor dem Durchschneiden des Rückenmarks oder der Exstirpation eine Acceleration um 30—40 Pulsschläge bewirkte. Nebstdem beobachtete man bisweilen nach der Durchschneidung des Rückenmarkes oder nach der Exstirpation eher eine Retardation, die unbedeutend um 1—2 Pulsschläge in 5 Secunden, war. Auch, wenn wir die N. vagi durchschnitten oder mit Atropin lähmten, und die Ganglia stellata exstirpierten, trat nach der Injection keine Acceleration ein.

Ich bin also der Meinung, dass die kleinen oben erwähnten Unregelmässigkeiten entweder davon abhängen, dass ausser dem Ganglion stellatum noch Fasern des Accelerans sich auch im Vagus befinden (wie Schiff und Moleschott behaupten) oder im Hals-sympathicus (wie Bezold behauptet), oder in anderen Nerven, oder auf einer zufälligen beschleunigten Function des Herzens selbst.

Die Acceleration trat ein, auch wenn der Tonus des N. vagus verstärkt und die Pulswellen in folge deren hoch waren. Ich halte also für erwiesen, dass *das intravenös einem Hunde injicierte Thyreoidin dio Acceleration des Pulses infolge der Reizung des Centrums des N. accelerans bewirkt.*

Betreffs der ersten Erscheinung, der Depression des Blutdruckes, deren nähere Untersuchung ich damals auf einen späteren Zeitraum verschob, habe ich damals Folgendes mitgetheilt: « Die Depression des Blutdruckes (dieselbe kann sogar bis 100 Hg. betragen) erscheint in der Regel unmittelbar nach der Injection des Extractes und dauert bei normalen Hunden 3—10 Secunden. Bei Hunden, denen die Medulla oblongata abgetrennt worden ist, oder denen die Ganglia stellata exstirpiert worden sind, sowie bei Thyreoid-ektomisierten Hunden dauert die Depression länger und beträgt sogar bis 20 Secunden. Die Depression stellt sich auch nach dem Durchschneiden der N. vagi oder nach der Atropinvergiftung ein, und dann kommt die Acceleration in der Regel erst bei dem Wiederansteigen des Blutdruckes zum Vorscheine. Eine sichtliche Depression stellt sich nach Injectionen auch dann ein, wenn

durch die Aussetzung der künstlichen Athmung die vasoconstrictorischen Centren gereizt worden sind. Die Depression erscheint nicht oder ist unbedeutend nach der Durchschneidung der Medulla oblongata und nach beiderseitiger Entfernung der sternförmigen Ganglien, falls Curare verwendet wurde. Benützen wir aber in solchen Fallen Opium als Narcoticum, so tritt eine deutliche Depression ein, wenn auch nicht so ausgiebig wie bei intacten Hunden. Die Depression ist somit nicht ausschliesslich bulbären Ursprungs, sie kann entweder von den spinalen Centren abhängen oder sie ist vielleicht peripheren Ursprungs. »

Ich konnte damals noch nicht entscheiden, ob das Thyreoidin die Depression des Blutdruckes durch Reizung von Vasodilatatoren oder durch Paralysie von Vasoconstrictoren hervorruft. Die Lösung dieser Frage bezweckt die gegenwärtige Arbeit, welche ich im Laboratorium des H. Hofrates Prof. SPINA ausgeführen und mit Hilfe seiner neuen Methoden, wie ich glaube, mit Erfolg vollenden konnte.

Bevor ich die Protokolle meiner neuen Versuche und die aus ihnen folgenden Schlüsse mittheile. will ich auf einige Arbeiten aufmerksam machen, die seit der Publication meiner oben erwähnten Abhandlung erschienen sind und die denselben Gegenstand behandeln.

Die Untersuchungen welche die Wirkung der künstlichen Erzeugnisse aus der Schilddrüse (FRÄNKL's Thyreo-antitoxin und BAUMANN's Jodothyrin) betreffen, übergehe ich in dieser Abhandlung. Eine Voranzeige OLIVER's und SCHÄFER's(1), welche im Jahre 1895 gleichzeitig mit meinen vorläufigen Mittheilung erschien, ist schon in meiner Publication angeführt. OLIVER und SCHÄFER sahen nur die Depression, und erwähnen die Acceleration nicht; dass jene Depression aber von einer Pulsacceleration begleitet wird, wurde zuerst von mir beobachtet. Seit dem Jahre 1896 erschienen Arbeiten oder Mittheilungen von GEORGIEWSKY (1897), CUNNINGHAM (1898), LIVON (1898), GUINARD und MARTIN (1899) und FENYVESSY (1900).

In GEORGIEWSKY's Werke ist eine russische dissertation HEINAC's aus dem Jahre 1894 angeführt, von der ich keine Kenntnis hatte. HEINAC(2) (*Altes u. Neues über die Schilddrüse*. Russ. Dissertation 1894 Petersburg) weist auf die bei Myxoedematikern nach Injektion des Schilddrüsensaftes beobachtete Pulsacceleration hin und bemerkt, dass über die Ursache dieser Erscheinung bisher nichts bekannt sei, und dass nur Vermuthungen

(1) The journal of Physiology vol. XVIII.

(2) Diese These sandte mir gef. H. GEORGIEWSKY, wofür ich ihm Dank schulde.



ausgesprochen werden, ob diese Acceleration nicht von einer bei Myxoedematikern eigenthümlichen Herzerkrankung abhänge oder ob dieser Saft selbst nicht auf ein gesundes Herz giftig einwirke.

Der Autor stellte aus diesem Grunde kymographische Versuche bei curarisierten Hunden an, denen das Rückenmark unterhalb der Medulla oblongata durchschnitten worden war. Den Kymograph brachte er mit der A. temporalis in Verbindung. Er injicierte einen aseptischen, filtrierten Schilddrüsensaft von Hunden und fand, dass dieser Saft einen grossen Einfluss auf die Circulationsorgane ausübe. In allen Fällen steigerte sich der Blutdruck nach jeder Injection und blieb lange erhöht, worauf er auffallend langsam sank.

Dieser Steigerung des Druckes geht eine kenntliche Beschleunigung der Herzaction voraus, welche früher abnimmt, als der Druck sinkt. Nach der Injection von 10 c.c. Thyreoidsaftes stieg der Druck nach 1/2 Min. von 80 mm. auf 152 und der Puls war von 96 auf 224 beschleunigt. Die Durchtrennung der Nervi vagi war ohne Einfluss, woraus Heinac schliesst, dass die Pulsacceleration und der gesteigerte Druck nicht durch die Paralyse der Vagi bewirkt wurden.

Heinac gibt sich der Meinung hin, dass der Schilddrüsensaft entweder auf das Herz selbst, oder auf das periphere Gefässsystem wirke.

Dieselben Erscheinungen wurden auch an intacten Hunden beobachtet.

Wir nehmen nur dieses aus dem XIII. Cap. der interessanten These Heinac's heraus, indem wir uns die Mittheilung der übrigen Abschnitte der Publication in einer Monographie über Physiologie und Pathologie der Schilddrüse vorbehalten.

Heinac also fand nach der thyreoidalen Injection Steigerung des Blutdruckes und Acceleration des Pulses. Das erste Factum steht im vollständigen Gegensatz mit den bisherigen Befunden Oliver's und Schäfer's und mit unseren Beobachtungen. Heinac sagt weiter, dass die Pulsacceleration und die Steigerung des Druckes sich bei intacten Thiere zeigte und auch bei Thieren, welchen das Rückenmark unterhalb der Medulla oblongata durchschnitten wurde. Auch dem muss ich widersprechen.

Nach der Durchschneidung des Rückenmarkes habe ich keine oder nur eine unbedeutende Acceleration beobachtet. Die angeführten Beobachtungen Heinac's stehen in einem solchen Gegensatze zu dem, was bisher nach intravenösen Injectionen von Thyreoidalsaft beobachtet wurde, dass man behaupten kann, er habe vielleicht nicht einmal mit jenem Safte gearbeitet. Er verwendete zwar das richtige Material, behandelte es aber

dermassen, dass der wirkende Stoff sich gründlich veränderte. HEINAC gibt nich die Art an, wie er den Saft gewann und wie er ihn aseptisch machte.

Es ist die Möglichkeit vorhanden, dass er den ursprünglichen wirksamen Stoff, der in der Gl. Thyreoidea enthalten ist und den ich einfach durch destilliertes Wasser extrahierte, irgendwie durch Präparation änderte. Davon, dass man mit Extracten nicht beliebig umgehen kann, gibt am besten unsere Erfahrung Zeugnis. So sind zum Beispiel, die in Alcohol conservierten Extracte, wie ich in einer anderen Arbeit des Näheren mittheilen werde, wirkungslos, ja dieselbe können in einer ganz anderen Weise wirken, soweit es den Puls betrifft.

Aus diesem Grunde, schon abgesehen davon, dass HEINAC nur wenige Versuche ausgeführt hat, während ich an 30 Experimente machte und meine Befunde seit dem Jahre 1895 vielfach im Laboratorium des Prof. SPINA bei verschiedenen Gelegenheiten widerholt und bestätigt worden sind, kann behauptet werden, dass die Befunde HEINAC's nicht richtig sind.

Wie wohl also HEINAC eine Acceleration des Pulses beobachtete, kann man nicht behaupten, dass sie diesselbe Erscheinung sei, die ich beobachtet habe. Accelerationen des Pulses können verschiedenen Ursprungs sein, und was für einen Ursprung jene von HEINAC beobachtete, hatten, kánn nicht angegeben werden.

SCHÄFER (Address in Physiology : *on internal secretion.* The Lancet, 1895, II, p. 321. Britisch med. Journal, 1895) macht in seinem Vortrage über die interne Secretion der Drüsen auch der Schilddrüse Erwähnung und sagt, dass die nach thyreoidaler Injection beobachtete Depression durch die Dilatation der Gefässe bewirkt wird, da sich ja der Puls nicht ändert. Er stützt diese Behauptung dann noch auf die Beobachtung OLIVER's, welcher bei Menschen, denen Schilddrüse verabreicht worden war, eine Dilatation der A. radialis vorfand, und auf die Beobachtung L. SMIDT's, wonach die thyreoidektomisierten Thiere auffallend gegen Temperaturänderungen empfindlich waren. Diese Erscheinung erklärt SCHÄFER ebenfalls durch die Annahme von Störungen der Gefässinnervation. Die von SCHÄFER gemachte Supposition, dass der Puls sich nicht ändert, entspricht jedoch der Wirklichkeit nicht und dadurch fällt die Erklärung dass nur die Dilatation der Gefässte die Ursache der Druckdepression sei. Hinsichtlich des zweiten Argumentes, dass die A radialis sich dilatiert, ist folgender anzuführen : Die Druckdepression wurde bei curarisierten Hunden, denen der thyreoidale Saft direct in die Vene

injiciert wurde, beobachtet, die Dilatation der A. radialis aber beim Menschen nach stomachaler Verabreichung der Schilddrüsen. Ich halte es darum nicht für berechtigt, beide Erscheinungen mit einander zu vergleichen.

Es ist mir ferner, da die Abhandlung Schäfer's kurz gehalten ist, nicht bekannt ob auch thatsächlich sicher gestellt worden ist, dass zugleich mit der Dilatation der Radialis auch der Blutdruck gesunken ist. Wir wissen zwar, dass das Schwanken des Gefässlumens auf den arteriellen Blutdruck wirkt, aber daraus, dass sich die Radialis dilatirt hat, kann man nicht schliessen, dass sich auch die kleinen Gefässe dilatieren mussten.

Über das lezte Argument, dass jene Depression durch die Dilatation der Venen hervorgerufen werde, weil Thiere ohne Schilddrüsen eine auffallende Empfindlichkeit gegen äussere Temperaturänderungen zeigen, lässt sich nicht diskutieren, weil zu einer solchen Discussion kein genügender Material vorliegt. Wir stehen hier nur vor einer blossen Speculation.

Georgiewsky (*Ueber die Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den thierischen Organismus.* Zeitschr. für klin. Medicin 1897, S. 153) bemerkt bezüglich der Thyreoantitoxin Fränkel's : « Bei subcutaner Injection ruft er bei Thieren eine characteristische Beschleunigung des Pulses hervor. » Im weiteren bespricht er die Symptone, die durch Verabreichung der Schilddrüse bewirkt werden und berührt besonders ihre Einwirkung auf das Herz. Demgemäss sind auch manche französische Autoren geneigt den wirksamen Stoff, der in der Gl. Thyreoidea enthalten ist, als ein Herzgift anzusehen. Das Thyreoidin beschleunigt die Herzaction derart, dass manchmal 160 Pulse auf die Minute entfallen.

Die Ähnlichkeit der Symptome nach Verabreichung der Schilddrüse mit dem Bilde der Basedow'schen Krankheit (Tachycardie, Polyurie, Polyphagie, Temperatursteigerung, Diarrhoe, Tremores der Extremitäten, Glykosurie, etc.) führte bekanntlich zu der Theorie von dem Intoxicationsursprung der letzteren Krankheit und von der vermutlichen Hypersecretion der Schilddrüse bei derselben. Eine ganze Menge practischer und theoretischer Fragen spornte somit Georgiewsky an, sich näher von der Wirkung der Thyreoidinpräparate zu überzeugen. Er begann schon im Jahre 1894 in Popoff's Laboratorium seine Versuche, über welche er eine vorläufige Mittheilung im Centralblatt f. die med. Wissenschaften 1895 publiciert hat. Im IV. Abschnitte berichtet Georgiewsky über eine an Hunden und Kaninchen gemachten Versuche. Er verwendete frische Drüsen von Rindern entweder roh oder gekocht oder den durch

hydraulische Presse bei 200 Atmosphären erhaltenen und filtrierten Drüsensaft. Um sich von der Wirkung der intravenösen Injection des Thyreoidsaftes auf das Herz und den Blutdruck zu überzeugen, curarisierte er Thiere oder durchschnitt ihnen das Rückenmark unterhalb der Medulla oblongata und injicierte entweder den oben erwähnten Saft oder ein mit Hilfe physiologischer Lösung bereitetes Infusum. In keinem von den 6 Versuchen fand er eine Acceleration des Pulses oder Drucksteigerung. Übereinstimmend mit SCHÄFER beobachtete er eine leichte Verminderung des Blutdruckes und im Gegensatze zu HEINAC entweder keine Veränderung des Pulses oder eine leichte Retardation desselben, Erscheinungen, die er damit erklärt, dass HEINAC adaequate Drüsen, nämlich Hundedrüsen, während er die Drüsen der Planzenfresser verwendete und weist darauf hin, dass die Ungleichkeit der Resultate vielleicht auch die ungleiche Art der Bereitung der Injectionslässigkeit verschuldet habe.

In seinem ersten Versuche verwendete GEORGIEWSKY 4 c.c. 1 % Curare und mass den Druck mittelst der Art. crur. sin. Weil er nun weder beim Hunde noch beim Kaninchen nach intravenösen Injectionen die Symptome einer acuten Vergiftung beobachtete, machte er Versuche mit subcutanen Injectionen der Schilddrüse. Und hier überzeugte er sich von der mächtigen Wirkung der Schilddrüse, welche den Puls bis auf 200 Schläge in der Minute beschleunigte. Er nahm dann weder eine Arhythmie, noch irgend eine Herzschwäche wahr, sondern der Puls erschien voll und die Acceleration dauerte bis zum Tode.

Um den Einwand zu widerlegen, ob die vorgefundenen Symptome nicht etwa dadurch bewirkt wurden, dass eine grössere Menge Eiweiss unter die Haut gebracht wurde, injicierte er ein Fleischextract unter die Haut, ohne dass die chararcteristischen Symptome der Thyreoidalinjection eintraten. Der in der Schilddrüse enthaltene wirksame Stoff liess sich auch mit Glycerin extrahieren und wurde durch das Kochen nicht vernichtet. Die Versuche mit Verabreichung der rohen Schilddrüse per os führten zu demselben Erfolgen wie die subcutanen Injectionen des Saftes, diese zeigen aber einen etwas stärkeren Effect. Auf junge Thieren wirkt die Verfütterung der Schilddrüse schädlicher als auf alte.

GEORGIEWSKY sieht als die wichtigste und constanteste Erscheinung des Thyreoidismus die Tachycardie an. Um sich nun von ihrer Ursache zu überzeugen, begann er zuerst den Einfluss der Nervi accelerantes zu erforschen und fand, dass : « an der Tachycardie die Nv. accelerantes keinen Antheil haben », auf Grund folgenden Versuches : 22. I. 1896, extirpierte er einem Hunde ein Ganglion stellatum und 12. II. 96 das

zweite. Vom 4. II. 96 verabreichte er dem Hunde täglich 50 gr. roher Schilddrüse. Schon am 5. März stieg die Zahl der Pulse von 84—92 auf 110 und erreichte am 8. die Zahl 200. Der Hund wurde am 17. März getödtet und die Section ergab eine vollständige Zerstörung beider Ganglien. Georgiewsky führt weiter aus : « Auch hängt scheinbar ihre Entwicklung (d. i. der Tachycardie) nicht von einer Lähmung der Nv. vagi ab », denn es war bei zwei Hunden, die mit der Schilddrüse gefüttert wurden, zur Retardation der Thätigkeit der Reizung des peripheren Vagusende fast ein so minimal starker Inductionsstrom nöthig, wie bei einem gesunden und annähernd gleich schweren Hunde. Ein Versuch des Autors mit durchschnittenen Nv. vagi gelang nicht.

Trotzdem erwägt Georgiewsky, dass eine Parese oder Paralyse des Vaguscentrums die Tachycardie schwärlich bewirkt. Gewöhnlich geht jeder Lähmung irgend eines Centrums eine Periode der Reizung voraus, was hier nicht der Fall ist. Ferner weist Georgiewsky auf die Beobachtung hin, dass die Tachycardie, welche gleich oder am zweiten Tage nach der Durchschneidung der Nv. vagi eintritt, sich verringert (Pavlov), während in Autor's Fällen die Tachycardie ungeschwächt fortdauerte.

Georgiewsky ist somit der Ansicht, dass die Tachycardie von der Reizung des excitomotorischen Apparates des Herzens selbst abhänge. Zum Schlusse theilt er noch das Resultat dreier Versuche mit, die er zur Bemessung der Höhe der Blutdruckes ausgeführt hat. Er mass den Puls und den Druck in der A. femoralis und fand im ersten Falle 102 Pulse und den Druck 132 mm. Hg., im zweiten Versuche 98 Pulse und 124 mm. Hg. Druck und in einem dritten Versuche 100 Pulse und einen Druck von 130 mm. Hg. (gemessen mit Hilfe des Polykymographen nach Kostyurin). Hierauf nährte er die ersteren zwei Hunde mit der Schilddrüse, mass nach 17. Tagen von neuem und fand : ad 1. 152 mm. Hg.; ad 2. 156 mm. Hg.; ad 3. 132 mm. Hg.

Georgiewsky deducirt daraus, dass der Blutdruck mit der Entwickelung der Tachycardie steige.

Auch mit den Angaben Georgiewky's, der zwar nach der thyreoidalen Injection eine Verminderung des Blutdruckes, aber entweder keine Veränderung des Pulses oder eine leichte Retardation beobachtete, steht unser Befund nicht in Einklange. Georgiewsky vermuthet, dass der Grund davon der sei, dass er den Hunden den Extract von nicht adaequater Drüse, d. h. von Rinderdrüse, injicierte, aber diese Vermuthung wird durch meine Versuche widerlegt. Der Extract aus Hundedrüsen bewirkt bei Hunde wie der Extract aus Rinderdrüsen.

GEORGIEWSKY machte auch einige Versuche an Kaninchen, bei denen, wie FENYVESSY bewiesen und wie auch ich mich überzeügte, MERCK's thyreoidales Extract und das Hundeextract anders wirkt, als bei Hunden.

In der Erwägung dass GEORGIEWSKY nach längere Verabreichung per os von Thyreoidin am Hunde und Kaninchen constant Tachycardie fand und da seine kymographischen Versuche an different reagirenden Thieren ausgeführt worden sind, kann der von ihm behaupteten Retardation keine allgemeine Geltung beigemessen werden, des Besonderen aber nicht in Bezug auf die von mir ausgeführten Versuche.

Wichtiger für uns ist die Erklärung der durch GEORGIEWSKY gefundenen Tachycardie nach der stomachalen Darreichung von Schilddrüsen: GEORGIEWSKY fahndete zuerst nach dem Einflusse der Nv. accelerantes und fand, dass diese an der Tachycardie keinen Antheil haben. Diese Behauptung steht im Widerspruche zu unserer auf Grund einer grossen Zahl von systematisch ausgeführten Versuchen, bei welchen die Verabreichung des Extracten intravenös vorgenommen wurde, gewonnenen Deduction. Ausserdem beruht die Behauptung GEORGIEWSKY's nur auf einem einzigen Versuche.

GEORGIEWSKY exstirpierte, wie oben angegeben worden, zweizeitig die Ganglia stellata und beobachtete nach Verfütterung der Drüsen eine Tachycardie. GEORGIEWSKY gibt aber nicht an, wie sich der Puls in den einzelnen Operationsphasen vor der Nährung mit der Schilddrüse verhalten hat. Ferner schliesst der Versuch GEORGIEWKY's die Theilnahme der Nv. accelerantes an der genannten Tachycardie nicht aus, denn es auch an anderen Orten sich Fasern des Accelerans befinden. Indem also GEORGIEWSKY die Ganglia stellata zerstörte, zerstörte er zwar einen grossen Theil der accelerierenden Fasern, aber nicht alle. GEORGIEWSKY schliesst ferner, dass die Tachycardie nicht durch eine Lähmung des peripheren oder centralen Vagus bewirkt wird, sondern dass dieselbe von einer Reizung des excitomotorischen Apparates des Herzens abhängt. Die Versuchsbedingungen, unter welchen GEORGIEWSKY den eben angeführten Versuch unternahm, sind übrigens vollkommen veschieden von den von mir gewählten Bedingungen. Mann kann somit nicht einmal mit Sicherheit behaupten, dass die von ihm beobachtete Acceleration des Pulses identisch ist mit der von mir constatierten. Meinen Erfahrungen zufolge liegt der Hauptgrund der Acceleration in einer Reizung der Nervi accelerantes.

Eine periphere Einwirkung des Extractes auf das Herz schliesse ich aber keinerwegs aus, nur ist dieselbe unter Bezugnahme auf meine

Versuche gering anzuschlagen. Von einer näheren Erklärung der gefundenen Depression des Blutdruckes nach intravenöser Injection sieht Georgiewsky ab. Zu seiner Beobachtung, dass der Blutdruck bei Hunden, die er mit der Schilddrüse fütterte, steigt, ist zu bemerken, dass die Druckdifferenzen unbedeutend sind.

Dass man nicht die Wirkung verschiedenen Extracte auch aus einer und derselben Drüse ohne Weiteres mit einander analogisieren darf, ergiebt sich auch aus dem Folgenden.

Gley (Physiologie pathologique du myxœdème, 1897, Congrès du Moscou) sagt in seinem Berichte, dass er in einigen Versuchen die cardiovasculäre Wirkung des thyreoidalen Extractes « der seit den Beobachtungen Oliver's, Schäfer's und vor allem von Haškovec » gut bekannt ist bei weitem ausgezeichneter fand als die Wirkung des Jodothyrins. Näher spricht er sich über diese Wirkung nicht aus.

Cunningham (*Experimental Thyreoidism.* Journ. of. experim. med. III, 2 p. 147, Ref. im Centralbl. für Physiol. 1898, Bd. XII, 17) forschte, angeregt durch die nicht übereinstimmenden Angaben der Autoren, gleichfalls nach der Wirkung der Schilddrüse. Er behauptet vor allem, dass frische Drüsen nicht giftig seien. Der sogenannte experimentale Thyreoidismus, sei er nun durch subcutane oder intravenöse Injection des thyreoidalen Extractes oder des frischen Drüsensaftes hervorgerufen, kann auch in gleichem Masse durch Stoffe hervorgerufen werden, die in anderen Geweben des Körpers (vor allem Thymus und Muskeln) enthalten sind. Dieses factum, führt Cunningham an, spricht keineswegs für die innere Secretion gewisser Organe.

Weiter bespricht Cunningham den künstlichen M. Basedowii und die thyreoidale Therapie der Cachexia thyreopriva. Ich bedauere, dass ich die Arbeit Cunningham's nicht im Original lesen konnte, und muss mich somit mit einem Referate begenügen, von der Voraussetzung ausgehend, dass dasselbe die Deductionen Cunningham's richtig wiedergiebt. Die Behauptung, dass die Säfte auch anderer Körperorgane geeignet sein, jenes Bild hervorzurufen, das wir experimentalen Thyreoidismus nennen, ist nicht richtig.

Betreffs der Thymus ist es wohl bekannt, dass die intravenösen Injektionen ihres Saftes, wie Švehla als der Erste beobachtet hat, analog wirken, wie die Schilddrüse, d. h. eine Druckdepression mit Pulsacceleration hervorrufen. Wenn wir aber die Wirkung des Thymusaftes näher verfolgen, so finden wir, wie Švehla im Laboratorium des Prof. Spina's dargethan hat, dass die Thymus direct auf das Herz einwirkt und dadurch die Acceleration des Pulses herbeiführt.

Dies ist aber ein fundamentaler Unterschied gegenüber der Wirkung des thyreoidalen Saftes. Betreffs des Muskelsaftes habe ich mich überzeugt, dass seine Wirkung falls er in der Weise wie der thyroidale Saft bereitet und intravenös injicirt wird, keineswegs der Wirkung der genannten Drüsen gleich ist, sondern dass derselbe beim normalen Thiere auf die kymographische Curve keinen Einfluss hat.

Ueberdies constatierte GEORGIEWSKY auch, dass die Injectionen aus dem Muskelsaft niemals jenes characteristische Bild des experimentalen Thyreoidismus hervorrufen, wie es nach der Injection des thyreoidalen Saftes entsteht.

LIVON (*Sécrétions internes; glandes hypertensives*. Soc. de Biologie, 1898. Semaine méd. 1888, p. 22) theilt in einer verlaüfigen Mittheilung, in welcher er weder die Art, wie er die Versuche ausgeführt, noch die Art, wie er die Extracte bereitet hat, angibt, mit, dass er den Einfluss verschiedener Drüsenextracte (Glandulae suprarenales, Hypophyse, Milz, Parotis, Schilddrüse, Nieren) erprobt und hierbei gefunden hat, dass die Gl. suprarenales, wie schon bekannt ist, eine Steigerung des Blutdruckes und Retardation des Pulses, bewirken. Neu jedoch scheint ihm folgendes zu sein: Das Extract aus der Hypophyse bewirkt eine kenntliche Blutdruckssteigerung mit retardiertem Pulsrhytmus. Ebens wirkten die Extracte aus der Milz, der frischen Schilddrüse und den Nieren. LIVON schliesst aus seinen Versuchen, dass alle diese Extracte einen oder mehrere Stoffe enthalten, welche in den Kreislauf injiciert einen gesteigerten Blutdruck und Retardation des Pulses bewirken. Er hält dafür, dass die genannten Drüsenorgane fortwährend in die Blutcirculation Stoffe schleudern, die man hypertensive benennen könnte.

Aber die Behauptung LIVON's über die identische Wirkung aller angeführten Drüsen ist irrig, wie sich schon gezeigt habe.

Sich mit den Deductionen LIVON's des Näheren zu befassen kann für uns keinen Zweck haben, weil uns weder die Art der Bereitung der Extracte noch die Art der Versuche bekannt ist.

GUINARD und MARTIN (Société de Biologie, 4. II., 4. III. 1899, Ref. im Centralbl. f. Physiol. 1899) injicierten einem Hunde einen Wasserextract aus der Schilddrüse eines jungen, hingerichteten Mannes, welche sie 2 Stunden nach dem Tode excidierten. Sie geben an, eine Verminderung des Blutdruckes und eine *Retardation* (1) des Pulses gefunden zu haben. Die Grosse der injicierten Dosis wird von ihnen nicht angegeben.

---

(1) FENYVESSY (l. c.) citirt, dass sie eine Retardation und Acceleration gefunden haben.



Bela v. Fenyvessy (*Ueber die Wirkung des Schilddrüsensaftes auf die Circulation und Athmung nebst einem Anhange über Beziehungen zwischen Jodothyrin und Jodnatrium beziehungsweise Atropin.* Wien. klin. Wochenschrift, 1900) weist auf die ungleichen Angaben, soweit sie die Acceleration des Pulses und die Veränderungen des Blutdruckes nach der thyreoidalen Injection betreffen. Aus diesem Grunde entschloss sich der Autor zu Versuchen, welche deshalb an Kaninchen ausführte, weil sie zu den genannten Versuchen ihm geeigneter schienen, und weil er sich bei einigen Versuchen an Hunden überzeugte, dass bei beiden Thieren die hauptsächlichsten Zeichen der thyreoidalen Wirkung hervorgerufen werden können « *im gleichen Sinne, jedoch an Kaninchen leichter und prägnanter* ». Später jedoch führt v. Fenyvessy an, dass der thyreoidale Saft auf die Herzthätigkeit bei Hunden anders wirkt als bei Kaninchen. Wie kann man dann behaupten, dass die Wirking sich im gleichen Sinne zeigt? Vergass Fenyvessy vielleicht im weiteren Laufe seines Berichtes, was er früher behauptet?

Eine gemeinschaftliche Erscheinung bei beiden Thieren ist nur die Depression des Blutdruckes, das Verhalten des Pulses ist aber diametral verschieden. v. Fenyvessy verwendete verschiedene Präparate, die er durch eine 12—24 stündige Maceration mittels einer physiologischen Kochsalzlösung bereitete. Nach Injection des Extraktes in die Vena jugularis fand er bei Kaninchen wie Oliver und Schäfer und ich bei Hunden, eine Verminderung des Blutdruckes, und eine geringe Retardation des Pulses. Die Verminderung des Druckes erklärt Fenyvessy mit die Annahme einer Dilatation der Blutgefässe, ohne aber den Beweis zu erbringen, dass diese Erklärung auch thatsächlich richtig ist.

Die Retardation des Pulses hält Fenyvessy auch für eine Folge dieser Dilatation. Weil aber jene Dilatation der Blutgefässe nicht bewiesen hat, ist es auch diese Schlussfolgerung nicht. Eine Antheilnahme des Vagus an dieser Retardation des Pulses schliesst Fenyvessy aus und sucht den Grund derselben im ganglio-musculären Organ des Herzens selbst. Er findet somit nicht die Ursache der retardierten Herzthätigkeit in der giftigen Wirkung des Thyreoidins auf das Herz, sondern in dem veränderten Zuflusse des Blutes zum Herzen durch die Dilatation der Herzgefässe. Auch diese Behauptung beruht auf Speculation, denn v. Fenyvessy hat auch die Dilatation der Herzvenen nicht dargethan. Um zu eruiren, ob die Dilatation der Blutgefässe centralen oder peripheren Ursprungs sei, schloss Fenyvessy die centralen Organe durch Unterbindung aller Hirngefässe aus und fand, dass die Dilatation peripheren Ursprungs sei.

Fenyvessy hätte vorerst die Dilatation beweisen und dann erst ihre Quelle aufdecken sollen. Er kommt auch auf die ungleichen Resultate, welche er beim Kaninchen und ich beim Hunde erzielte, soweit es den Puls betrifft, zu sprechen und bemerkt, dass er 3 Versuche am Hunde ausgeführt und sich bei allen von der Richtigkeit meiner Behauptung überzeugt hat, dass der Druck nicht nur sinkt, wie Oliver und Schäfer auch behaupteten, sondern dass zu der Depression des Blutdruckes auch eine Acceleration der Herzaction hinzutritt.

Die Angabe Fenyvessy's, dass beim Kaninchen der thyreoidale Saft die Depression des Blutdruckes und Retardation des Pulses hervorruft, kann ich bestätigen.

Wenn aber Fenyvessy behauptet, dass man aus der Wirkung des thyreoidalen Saftes keine Schlüsse auf die Beeinflussung des Gefässtonus im physiologischen Zustand ziehen könne, da eine analoge Wirkung auf den Blutdruck auch das Extract der Hypophyse, der Gl. suprarenales und die Peptone ausüben sollen, so muss ich ihm widersprechen. Wer nur die Literatur dieser Frage halbwegs kennt, wird diese Behauptung Fenyvessy's nicht begreifen können. Nur durch Unkenntnis der Literatur kann man zu der Behauptung konnen, dass die Gl. suprarenales und die Peptone gleichartig auf den Blutkreislauf wirken. Ich habe mich übrigens von der Einwirkung der Nebenniersaftes direct überzeugt, um mich nicht auf die Erfahrungen anderer Autoren stützen zu müssen und gefunden, dass beim Kaninchen die Gl. suprarenales wie dies Oliver, Schäfer, Velich und Andere dargethan haben, gegensätzliche Wirkung im Vergleiche zum der thyreoidale Safte zeigt. Ueber die differente Wirkung des thyreoidalen Rindersaftes beim Hunde und beim Kaninchen spricht Fenyvessy wieder nur auf Grundlage von Speculation die Vermuthung aus, dass es hier eine Verschiedenheit des Vagustonus vorliege.

Ich kann mir nicht erklären, aus welchem Grunde Fenyvessy zu dieser Supposition gelangt ist. Ich habe bewiesen, dass die Acceleration des Pulses nach der Injection von Thyreoidalsaft bei Hunden durch Erregung der Acceleranscentra entsteht.

Zu dieser Behauptung gelangte ich auf Grund von Versuchen; Fenyvessy jedoch stellt meinem Versuch eine Vermuthung entgegen, deren Berechtigung er auf keine Weise beweist. Fenyvessy stellt da abermals eine nicht bewiesenen Supposition einer experimentell beglaubigten Beobachtung entgegen. Das aber in experimentalen Wissenschaften der Versuch und keineswegs eine unerwiesene Speculation vorzuziehen ist, darüber ist wohl längst die Entscheidung getroffen worden,

Ueberblicken wir die hier kurz angeführten historischen Bemerkungen, so können wir die auch von Oliver und Schäfer beobachtete Druckdepression und bei Hunden zu dieser Depression sich beigesellende und von mir zuerst constatierte Acceleration des Pulses als bewiesen betrachten. Warum bei anderen Thieren der thyreoidale Saft anders wirkt und worin diese Wirkung besteht, muss angesichts dessen, dass nur Speculationen vorliegen, durch neues Studium erforscht werden. Aber schon jetzt haben wir gewisse Zweifel, ob die bei Käninchen beobachtete Retardation der Puls von grosser Bedeutung ist, denn auch bei Kaninchen bewirkt nach Georgiewsky constant eine acceleration, wie ich sie beim Hunde kymographisch beobachtet und wie sie andere Autoren beim Menschen nach dem Genusse von Thyreoiddrüse beobachtet haben.

Ich will den Versuchen nicht vorlaufen, glaube aber, dass auch das kymographische Räthsel, die Pulsretardation beim Kaninchen erklärt werden wird. Ich komme nun zu meinem eigentlichen Thema, zu der Beantwortung der Frage, auf welche Weise nun die Depression des Blutdruckes durch den Extract bewirkt wird.

Schon in der früher veröffentlichen (1) Versuchsserie gab ich einige Beiträge zu dieser Frage. Ich zeigte, dass jene Depression des Blutdruckes sich nach dem Durchschneiden der Nv. vagi, nach der Vergiftung mit Atropin und nach der Durchschneidung der Medulla oblougata einstellt. Hieraus folgt, dass die Depression nicht bulbären Ursprungs sein kann. Die vasomotorischen Centren in der Medulla oblongata sind nicht — sind es wenigstens nicht allein — imstandedie Depression hervorzurufen. Vielleicht wirkt jener Saft auf die vasomotorischen Centren im spinalen Ruckenmarcke? Ich war bemüht, mich zu überzeugen, ob sich jene Depression vielleicht nach der Zerstörung des bulbären und des ganzen spinalen Rückenmarcks einstellen kann.

Den Versuch richtete ich nach der Methode des Prof. Spina ein (Pflüger's Archiv. Bd. 76).

Versuch I.

Ein erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare. Künstliche Athmung. Art. femoralis verbunden mit dem Kymograph. Das Rückenmarck mit der Medulla oblongata wird ausgebohrt. Injection von physiolog. Lösung.

(1) L. c.

VERSUCHE	Zahl der Pulse in 5 Secunden	Blutdrucksänderungen in mm. Hg.	ANMERKUNGEN
Vor der Injection	17,5	100	
Injection v. 5 c.c. Thyreoidalsaft (10 gr. MERCK Thyr. 50 Wasser)	17,3	Sinken um 16 dann langsam bis 60	
Vor der Injection	15,5	94	
Injection v. 10 c.c. altem concentrierten Thyreoidalsaft (MERCK)	19	Sinken um 20	
Vor der Injection	16,6	84	
Injection v. 10 c.c. altem concentrierten Thyreoidalsaft (MERCK)	17,5	Sinken um 20 Druck stieg dann wieder an; das Sinken dauerte 12 Secund.	

Nach der Ausbohrung des ganzen Ruckenmarcks beobachten wir somit nach der thyreoidalen Injection ein mässiges Sinken des Druckes, was leicht begreiflich ist, da der Druck vor der Injection niedrig war. Beim Sinken des Druckes änderte sich der Puls nicht oder es trat eine unbedeutende Acceleration nach einer grösseren Dosis ein, nach welcher auch der Abfall des Blutdruckes grösser war. Die Dosis, welche, wie ich in meiner früheren Publication zeigte, bei erhaltenen Medulla oblongata den Puls von 18—32 und noch mehr in 5 Secunden beschleunigte, accelerirte den Puls nach Durchbohrung von 15,5 auf 19 oder von 16—17.

Wiederum ein Beweis, dass die Acceleration des Pulses sich nicht einstellt oder unbedeutend wird, wenn die Nervi accelerantes cordis ausser Function gesetzt werden. Es wurde also beobachtet, dass die Depression sich auch bei Thieren einstellt, denen das ganze Rückenmarck enfernt wurde. Das Sinken des Druckes nach der Injection kann demnach überhaupt nicht centralen, weder bulbären, noch spinalen Ursprungs sein.

Es könnte der Saft noch auf die peripheren vasomotorischen Apparate einwirken und zwar so, dass er die vasoconstrictorischen Apparate lähmen, oder die vasodilatatorischen reizen könnte.

Nun ist es wichtig zu constatieren, in welchem Gebiete des Körpers sich die Blutgefässe nach den Injectionen dilatieren könnten. In erster Reihe muss an das Gebiet des Nervus splanchnicus, also an die Gefässe der Bauchorgane gedacht werden. Aus diesem Grunde stellten wir den Versuch so an, dass das Gebiet des genannten Nerven nach der Methode SPINA's, die in FORMANEK's Abhandlung(1) beschrieben ist, aus dem

(1) Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. VII.

Blutkreislauf durch Unterbindung der Bauchorgane ausgeschieden wurde. Da dieser Eingriff den Blutdruck sehr erniedrigt, wurde derselbe durch intraarterielle Injection einer warmen physiologischen Kochsalzlösung nach der Methode Spina's erhölt.

Der Versuch hatte folgenden Verlauf :

Versuch II.

Erwachsener Hund. Injection von 1 c.c. Curare. Die Carotis mit dem Kymograph verbunden. Die Organe der Bauchhöhle unterbunden. Blutdruck 36 mm. Hg. Derselbe wird nach intraarterieller Injection einer physiol. warmen Lösung höher.

Versuche	Zahl der Pulse in 5 Secunden	Blutdrucksänderungen in mm. Hg	Anmerkungen
Vor der Injection	11,5	146	
Injection von 5 c.c. Thyreoidalsaft (10 gr. Merck thyr. 50 gr. Wasser)	17,5	Sinken um 46 der Druck bleibt niedrig und erhebt sich nicht	
Intraarterielle Injection einer physiolog. Lösung	14	190	
Injection v. 5 c.c. Thyreoidalsaft	16	Sinken um 30 Druck stieg wieder an ohne aber die Höhe, die er vor dieser Injection eingenomen hatte, zu erreichen	
Um der inzwischen gefallenen Blutdruck zu steigen, wurde ein wärmiger Extract von Nebennieren intravenös injiciert	18	126	
Injection von 10 c.c. eines alten, concentrierten Thyreoidalextractes	32	Sinken um 56 hinauf erhob sich der Blutdruck um einige Millimeter	

Der Versuch lehrt demgemäss, dass der Extract auch nach Ausschalsung des Splanchnicusgebietes, den Blutdruck merklich herabdrückt. Dies trift auch dann ein, wenn derselbe vor der Extractinjection aus der Schilddrüse durch Injection von Nebennierensaft erhöht wird. Auch die Acceleration des Pulses gelangte zur Beobachtung, allerdings war dieselbe nicht so ausgesprochen, wie an intacten Thieren, doch trat dieselbe nach einer stärkeren Dosis des Extractes auch hier in einem hohen Grade auf.

Da in diesem Versuche der gefallene Blutdruck durch intraarterielle Injection von physiolog. Kochsalzlösung erhöht worden war, könnte möglicherweise der Einwand erhoben werden, dass der Kreislauf durch dieselbe eine solche Aenderung erlitten hat, dass ein Rückschluss auf die

Extractwirkung nicht genug verlässlich ist. Dem gegenüber erlaube ich mir zu bemerken, dass wenn die Unterbindung der Eingeweide rasch ausgeführt wird, der Blutdruck noch auf einer solchen Höhe verharren kann, dass die Depression nach der Extractinjection klar zu Tage trift, ohne dass man seine Zuflucht zu der Injection der Kochsalzlösung nehmen müsste. Durch die letztere wird also eine wesentliche Aenderung der Kreislaufverhältnisse nicht geschaffen, und eine solche Aenderung ist auch um so weniger dann anzunehmen, wenn man der Kochsalzinjection gleich die des Extractes folgen lässt. Dass der Kreislauf durch die physiologische Lösung nicht sehr modificirt wird, folgt auch aus dem Effecte der Injection des Nebennierensaftes, welcher auch unter den genannten Versuchsbedingungen sich so entfaltet, wie an Thieren ohne Kochsalzinfusion. Zu bemerken ist aber noch, dass die Depression, nach der Injection des Schilddrüsenextractes sich nicht in dem Grade ausgleicht, wie bei Thieren ohne Auschaltung des Splanchnicusgebietes.

Gewöhnlich verharrt der Wellenschreiber auf jener Tiefe, auf welche er durch die Extractinjection herabgedrängt worden ist. In Bezug auf diese Erscheinung muss ich aber anderseits darauf hinweisen, dass es Fälle giebt, in denen der Blutdruck nach der Depression sich deutlich erhebt. Principiell verhalten sich somit die Thiere mit unterbundenen Splanschnicusgebiet nicht anders, als Thiere ohne diese Unterbindung.

Aber in der Regel bedingt der genannte Eingriff eine solche Alteration des Kreislaufes, dass wenn derselbe noch durch den Extract geschädigt wird, ein Ausgleich nicht mehr möglich ist. Dieser Umstand ist aber ohne Einfluss auf meine Behauptung, dass nach Ausschaltung des Splanchnicusgebietes die Druckdepression zu Tage tritt, denn mir liegt jetzt nur daran zu zeigen, dass jene Depression sich unter den genannten Versuchsbedingungen thatsächlich einstellt. Und das gehört zur Regel. Dieselbe tritt mit Praecision nach der Extracteinspritzung ein und ist mit voller Sicherheit von jener zu entscheiden, welche sich geltend macht, wenn der Blutdruck, nachdem die Kochsalzinfusion oder Injection des Nebennierenextractes zu wirken aufgehört haben, zu wirken beginnt.

In dem letzteren Falle wirkt der Blutdruck allmälig und erreicht einen niederen Stand in Minuten, während der Schilddrüsenextract acut wirkt, der Wellenschreiber sinkt steiler und in einer oft nur nach Secunden zu bemessenden Zeit herab.

Es besteht somit kein Zweifel, dass auch nach der Ausscheidung der Bauchorgane der Schilddrüsenextract den Blutdruck verringert und dass dem gemass die Druckdepression nicht durch Beeinflussung der Vaso-

constrictoren für die Bauchorgane weder central noch peripher bewirkt wird.

Es könnte die Depression demnach noch durch die peripheren vasomotorischen Apparate der ausserhalb des Splanchnicusgebietes liegenden Gefässe hervorgerufen sein. Um hierüber in's klare zu kommen, habe ich den Blutausfluss aus der Vena jugularis zu der Zeit beobachtet, wenn die Depression des Blutdruckes auf dem Kymogramme sich geltend gemacht hat. Wenn die Ursache derselben in den vasomotorischen Apparaten ausserhalb des Splanchnicusgebietes gelegen wären, müsste bei der Dilatattion der Gefässe ein grösseres Blutquantum aus der Vene fliessen. Von dieser Voraussetzung ausgehend habe ich nun eine Canüle in die Vena jugularis in der Richting gegen den Kopf eingeführt und den Blutausfluss beobachtet. Als die Druckdepression auf dem Kymogramme sich zeigte, wurde der Blutausfluss bei kleineren Depressionen nicht grösser aber bei stärkeren Depressionen entschieden geringer. Man kann also eine Dilatation der Blutgefässe als Ursache, wenigstens nicht als die einzige oder Hauptursache der Depression des Blutdruckes nicht ansehen.

Ich will nicht bestreiten, dass einem intacten Thiere, bei welchem die Depression viel grösser ausfällt die Vasomotoren ohne jede Antheilnahme wären, aber sowie ist sicher, dass der Druck auch ohne diese Mitwirkung erheblich sinken kann.

Es bleibt sonach nur die Deduction übrig, dass der Thyreoidalsaft auf den Herzmuskel oder auf die intracardialen Centra, oder auf beide zugleich, und zwar in der Weise einwirkt, dass er die Herzthätigkeit schwächt, so dass dasselbe nicht imstande ist den Blutdruck auf der normalen Höhe zu erhalten. An diese directe Schädigung des Herzens knüpft sich manchmal eine unbedeutende Acceleration der Herzenthätigkeit, doch ist diese Acceleration gegenüber der bei erhaltenen Nervi accelerantes auftretenden eine unregelmässige und unbedeutende Erscheinung. Dass trotz dieser Acceleration der Druck sinkt, kann man sich leicht durch einen Blick auf das Kymogramm erklären, auf welchem in dem Stadium der Depression die Systolen als niedrige Wellen gezeichnet werden. Aus dem angeführten folgt, dass der thyreoidale Saft bei Hunden *eine Verringerung des Blutdruckes* und Pulsacceleration hervorruft. Jene infolge einer schädigenden Einwirking *auf das Herz selbst,* diese infolge der Erregung von Centren der Nv. accelerantes und in einem vielgeringeren Masse infolge der Wirkung auf das Herz selbst.

Ob der Blutdruck nur dadurch sinkt, dass das Herz infolge Wirkung des Saftes geschwächt wird, oder ob nebst dem, freilich nur in zweiter

Reihe, noch andere Factoren, wie eine Dilatatation der Blutgefässe betheiligt sind, ist nicht auszuschliessen.

Ich möchte hieran die Bemerkung knüpfen, dass ich in dieser Concession keinen Widerspruch zu der von mir über die Untersuchungen von Schäfer und Fenyvessy geübte Kritik sehe. Die genannten Autoren haben die Ursache des Blutdrucksabfalles nur speculativ erklärt und eine directe Schädigung des Herzens unberücksichtigt gelassen.

Ich betrachte aber gerade das letztere Moment als das ausschlaggebende und sehe in der Erweiterung des Gefässsystems nur einen Faktor von untergeordneter Bedeutung, aber mache diese Concession nicht auf rein speculativen Wege, sondern auf Grundlage von vergleichenden Erwägungen, welche gezeigt haben, dass die Depression bei intacten Thiere grösser ist, als bei Thieren nach Ausschaltung der Medulla oblongata.

Zum Schlusse statte ich dem Herrn Hofrathe Prof. D[r] A. Spina für die bei dieser Arbeit geleistete Hilfe meinen besten Dank ab.

Nachweis des Jodoforms neben einigen bekannten organischen Jodverbindungen

VON

Dr MED. C. H. L. SCHMIDT,
pract. Arzt. pro physicatu approb.,
in Ludwigslust i/Mecklenburg.

Die bis dahin bekannten Methoden für den Nachweis von Jodoform in wässerigen Flüssigkeiten sind im Novemberheft (Jahrg. 1898) der Zeitschrift für Nahrungs- und Genussmittel von v. STUBENRAUCH kritisch gewürdigt und um ein neues Verfahren bereichert worden, das darin besteht, dass nach Zusatz von Zinkstaub und Essigsäure eine Jodoformwasserlösung auf Stärke und salpetrige Säure eine intensivere Blaufärbung giebt als vor der Reduction. Diese Methode ist im eigentlichen Sinne keine Methode; denn würde mir, ohne dass ich das geringste vorher wüsste, die obige Jodoformwasserlösung zur qualitativen Analyse übergeben, so ist es unmöglich statthaft, aus der verstärkten Blaufärbung von Stärke nach Einwirkung von Zinkstaub (Essigsäure ist gar nicht erforderlich), also aus der durch Reduction bewirkten Jodabspaltung einen Schluss auf Jodoform zu ziehen; geben doch zahlreiche organische Jodverbindungen, die zum Teil sehr gut gekannt sind, die gleichen Reaktionen! Ebensowenig durfte MÜLLER(1) in zwei Fällen von Jodoformintoxication aus dem positiven Ausfall seiner Chloroform-Lichtreaktion auf Jodoform im Urin schliessen, denn, wie er später selbst sehr richtig sagt, entscheidet diese Probe nichts für die Art der Bindung des Jods, sondern beweist nur im Allgemeinen, dass das Jod in gebundenem Zustande in dem betreffenden Harn enthalten ist. Will man jedoch das Trijodmethan als solches in irgend welcher Lösung identificieren, bez. neben andern

(1) Aerztl. Pract., p. 203, 1894.

organischen wasserlöslichen Jodverbindungen nachweisen, so muss man einen andern Weg der Forschung betreten.

Von diesem Gesichtspunkte aus fasse ich die Methoden der qualitativen Jodoformanalyse in zwei Kategorien zusammen :

I. Solche Methoden, welche den Methanrest des Jodoforms direct in Angriff nehmen und denselben in Form leicht nachweisbarer Verbindungen abspalten : α) Acetylenmethode von Cazeneuve (1); β) Kohlenoxydmethode.

II. Solche Verfahren, welche die Isolierung des Jodoforms für sich und seine Erkennung durch bestimmte ihm allein eigentümliche Reaktionen bezwecken (combinierte Methode).

Ad Iα) Cazeneuve erhitzte Jodoform mit Zinkstaub; es entwickelt sich das characteristisch riechende Acetylen; doch ist diese Probe nur approximativ und ungenau, weil andere Kohlenwasserstoffe, die direct aus dem Zinkstaub entstehen, bei geringen Jodoformmengen den Acetylengeruch völlig verdecken können. Deshalb ist hierdurch allein der stricte Nachweis des Jodoforms nicht möglich.

Ich leite das sich entwickelnde Acetylen entweder in eine ammoniakalische Kupferchlorürlösung, erzeuge hier eine Fällung von rotem, in Wasser unlöslichem Acetylenkupfer; oder in eine ammoniakalische Silbernitratlösung, in der ein Niederschlag von weissem Acetylensilber entsteht.

Wie oben bereits angedeutet, entstehen neben dem Acetylen noch geschwefelte Kohlenwasserstoffe, die eine merkliche Zersetzung der Kupferlösung schwerlich bewirken, wohl aber in der Silberlösung Ausfällungen von Schwefelsilber hervorrufen können. Kommt es darauf an, das Jodoform neben andern organischen Jodverbindungen, die beim Erhitzen mit Zinkstaub fast alle ihr Jod als Zinkjodid abgeben, darzuthun, so muss man den obigen Niederschlag von Acetylenkupfer abfiltrieren, trocknen und wägen u. nach den Formeln

$$2CHJ_3 + 3\ Zn = 3ZnJ_2 + C_2H_2$$
$$C_2H_2 + Cu_2O = C_2H_2\text{-}Cu_2O,$$

die dem Acetylenkupfer entsprechende Menge Zinkjodid berechnen, (1 gr. Zinkjodid = 0,1757 gr. Acetylenkupfer) dieses Jodzink in der gleichen Menge (wie die zu untersuchende Flüssigkeit) Wasser auflösen, mit Stärke und salpetriger Säure behandeln und diese Blaufärbung mit derjenigen vergleichen, welche in der mit Zink abgekochten und filtrierten Flüssigkeit durch dieselben Reagentien entsteht. Sind beide Färbungen annähernd gleich intensiv, so handelt es sich im Wesentlichen um

(1) Bull. soc. chim., 41, 107

Jodoform; ist letztere stärker als erstere, so sind neben Jodoform irgend welche organische Jodverbindungen vorhanden. Nimmt man statt Zinkstaub Silberpulver (der an sich keine weiteren Kohlenwasserstoffe giebt), so muss man entweder nach Trennung vom Silber, das in der ursprünglichen Lösung enthaltene Jodsilber durch Wägung bestimmen und mit der dem Acetylen entsprechenden Menge Jodsilber vergleichen oder das erstere Jodsilber nach Aufschliessen mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure als Jod titrieren. Nach dieser Methode, die absolut beweisend ist, lässt sich theoretisch 1 gr. Jodoform mit 0,328 gr. Acetylensilber, bez. 0,214 gr. Acetylenkupfer nachweisen. Sie hat den Nachteil, dass sie für kleinere Mengen von Jodoform nicht gut anwendbar ist.

Ad Iβ) Die Kohlenoxydmethode ist von mir im Internationalen Archiv für Pharmacod. u. Ther. beschrieben worden (1). Sie beruht, um es kurz zu sagen, darauf, dass Jodoform bei 100°C und Luftzutritt Kohlenoxyd und Kohlensäure bildet und zwar nahezu doppelt soviel CO als CO_2, nach den Gleichungen:

$$2CHJ_3 + 5O = J_6 + 2CO_2 + H_2O$$
$$4CHJ_3 + 3O_2 = 6J_2 + 4CO + 2H_2O.$$

Theoretisch liesse sich hiernach unter Berücksichtigung der auf CO_2 entfallenden Jodoformmenge bei Durchleitung von 1 Liter Luft bereits 0,00115 gr. Jodoform nachweisen, vorausgesetzt, dass wirklich $^1/_{20}$ c.c. CO in 1 Liter Luft enthalten wäre. Das CO wird, wie üblich, dargethan.

II. Im Folgenden soll der Nachweis des Jodoforms neben einigen bekannten organischen Jodverbindungen: Allyljodid, Isopropyljodid, Dijodhydrin geführt werden. Ich wähle gerade diese Verbindungen, weil sie unter bestimmten Bedingungen (längeres Erhitzen auf 130—150°, Luftzutritt) aus der Wechselwirkung zwischen Jodoform und dem dreiwertigen Alkohol Glycerin hervorgehen. Ein solcher Nachweis hat ferner aus folgendem Grunde Interesse: Es ist bekannt, dass wenn das Jodoform in irgend einer Weise dem Organismus einverleibt wird, dasselbe in den Stoffwechselproducten nicht nur als Jod und Jodalkali, sondern zum Teil als organische (mit Wasserdämpfen nicht flüchtige) (2) Jodverbindung wieder erscheint.

Legt man nun der Untersuchung der Stoffwechselprodukte die von mir im Folgenden entwickelten Prinzipien oder ähnliche zu Grunde, so gelingt es vielleicht, durch Eliminierung des Jodoforms und abermalige

(1) Bd. VIII, H. I u. II, S. 111.

(2) ZELLER: Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. VIII, p. 70.



Reduction neben dem letzteren auch in jenen Producten noch andere organische Jodverbindungen nachzuweisen.

Ich lasse nun sämtliche Versuche folgen, wie sie allmählich zur Entwicklung meines Verfahrens führten und füge jedes Mal vom Einfacheren zum Complizierteren fortschreitend die aus dem Versuch sich ergebende Schlussfolgerung bei :

I. Einige centigr. Jodoform werden in 10 c.c. Wasser 1 Stunde im kochenden Wasserbade erhitzt und filtriert; das Filtrat wird auf Zusatz von Stärke hellblau (freies Jod), mit Natriumnitrit und Schwefelsäure schwarzblau (HJ in beträchtlicher Menge). Die entstehende Jodstärke wird abfiltriert, das Filtrat bei Behandlung mit Stärke, einigen Tropfen Säure oder Alkali ganz frei von Jod und Jodwasserstoff befunden und, wie folgt, weiter behandelt : Filtrat A wird

α) mit concentrirter Kalilauge gekocht, abgekühlt und mit Stärke und salpetriger Säure geprüft : blauviolette Farbenreaktion; Filtrat hiervon wird mit Zinkstaub gekocht, eine zweite Probe mit $AgNO_3$-Lösung; erstere wird, filtriert, auf Zusatz von Stärke und salpetriger Säure schwach rötlich, was nur beim Hineinsehen von oben (4 ctm. hohe Schicht), nicht bei durchfallendem Licht wahrnehmbar ist; letztere zeigt minimale Trübung (die auf NH_3 nicht verschwindet), geringer als die ursprüngliche, mit $AgNO_3$ gekochte Lösung A.

β) Eine zweite Probe von A wird mit Zinkstaub gekocht, abgekühlt und filtriert; das Filtrat wird mit Stärke und salpetriger Säure deutlich blau bis dunkelblau; auf gleiches Volumen gebracht bleibt diese Farbenreaktion doch dunkler, schöner als sub α. Die Jodstärke wird abfiltriert, die klare Lösung mit $AgNO_3$ gekocht : nicht die geringste Trübung, die etwa nach NH_3 Zusatz bliebe.

Schluss : Bei längerem Erhitzen einer Jodoformwassersuspension auf 100°C entsteht freies Jod in geringer Menge, Jodwasserstoffsäure (bis zu einer gewissen Konzentration proportional der Zeit des Erhitzens) in grösserer Quantität; ferner löst sich etwas Jodoform auf (eine andere organische Jodverbindung ist bis jetzt aus Wasser und Jodoform noch nicht dargestellt). Durch Kochen mit Kalilauge wird das Jodoform nicht so vollständig als durch Kochen mit Zinkstaub aus der wässerigen Lösung entfernt; letztere Reaktion ist deutlicher, und als zuverlässiger und bequemer der ersteren vorzuziehen.

II. Einige centigr. Jodoform werden in 10 c.c. Wasser suspendiert und 3/4 Stunde bei 100°C gehalten, filtriert, das Filtrat wie oben von Jod und HJ befreit, sodass eine reine Lösung A von Jodoform in Wasser (von

saurer Reaktion) vorliegt, die nach Reduction mit Zinkstaub auf Zusatz der bekannten Reagentien dunkelblau wird.

Dieselbe (A) wird

α) kurze Zeit mit dem 1/3 Volumen Chloroform im Reagensglase geschüttelt, filtriert; das Filtrat nochmals mit Chloroform versetzt und geschüttelt, wieder filtriert. Dieses Filtrat kocht man einige Augenblicke zum Verjagen des im Wasser gelösten Chloroforms, fügt Zinkstaub hinzu und erhitzt zum Kochen, decantiert die klare Lösung vom Zinkstaub ab, nach dem sie abgekühlt, und prüft mit Stärke, Natriumnitrit und Schwefelsäure auf Jod : keinelei Farbenreaktion.

β) Man schüttelt eine zweite Probe von A mit in Alkohol gereinigtem Quecksilber 1/4 bis 1/2 Stunde lang; die Lösung wird trübe grau, allmählich schmutzig grün (Quecksilberjodür) und nimmt bisweilen einen Schimmer in's Rötliche (Umwandlung des Jodürs in Jodid) an. Filtration, bis die Lösung ganz klar abläuft. Dieselbe wird mit Zinkstaub gekocht, abgekühlt, bleibt ganz klar und wird decantiert. Zusatz von Stärke und salpetriger Säure bewirkt keine Blaufärbung.

γ) Eine dritte Probe wird mit 1/3 Volumen Glycerin versetzt und dann ebenso wie β) mit Quecksilber behandelt (1/4 Stunde genügte). Zum Schluss keine Farbenreaktion.

Schluss : Mittels Chloroform lässt sich eine sehr schwache Lösung von Jodoform in Wasser (oder in Wasser und Glycerin 2 : 1) in kurzer Zeit von Jodoform befreien, ebenso durch Schütteln mit metallischem Quecksilber; letztere Manipulation nimmt, wenn sämtliches Jodoform eliminiert werden soll, mindestens 1/4 bis 1/2 Stunde in Anspruch (je nach der Menge des vorhandenen Jodoforms).

III. Einige centigr. Jodoform werden in 10 c.c. Glycerin. pur. suspendiert, diese Mischung 1 Stunde im kochenden Wasserbade gehalten; mit etwa dem doppelten Volumen Wasser versetzt und filtriert. Dieses Filtrat A wird, wie üblich, von Jod und JH befreit, und giebt nach dem Erhitzen mit Zinkstaub (die Lösung trübt sich und wird decantiert) auf Stärke und salpetrige Säure starke Ausfällung von Jodstärke.

α) Man schüttelt eine Probe mit Chloroform (wird nicht rot); filtriert und schüttelt abermals mit Chloroform; das Filtrat wird gekocht, bis kein Chloroformgeruch mehr wahrnehmbar; dann Zinkstaub zugefügt und wieder gekocht, bleibt klar, wird decantiert und mit Stärke und salpetriger Säure auf Jod geprüft : Negatives Resultat.

β) Probe II von A wird mit Quecksilber geschüttelt 1/2 Stunde lang. Starke Jodürbildung. Filtration, bis die Lösung klar ist; dieselbe wird

mit Zinkstaub gekocht, ist etwas trübe, wird abgegossen. Auf Zusatz von Stärke und salpetriger Säure entsteht schwache, aber deutliche Blaufärbung.

Schluss : Erhitzt man Jodoform (wenige Centigr.) längere Zeit in Glycerin auf 100°C, so finden sich in der Flüssigkeit neben freiem Jod (in geringer Menge) und Jodwasserstoff (in grösserer Menge) zwei organische Jodverbindungen, von denen sich die eine in grösserer Menge vorhandene sowohl durch Quecksilber als auch durch Chloroform, die andere (in Spuren vorhandene) nur durch Chloroform, nicht durch Quecksilber ausschütteln lässt. Erstere ist Jodoform, letztere, wie sich aus Folgendem ergiebt, wahrscheinlich Isopropyljodid.

IV. Einige Tropfen reines Isopropyljodid (von C. A. F. Kahlbaum) werden einer Lösung von Glycerin in Wasser (1 : 2) zugesetzt, tüchtig geschüttelt, die Lösung filtriert. Letztere giebt mit Stärke keine Reaktion, ebenso wenig auf Zusatz von salpetriger Säure; mit Zinkstaub gekocht : schwarzblaue Fällung.

α) Eine Probe wird mehrmals mit Chloroform versetzt, geschüttelt, filtriert, das Filtrat, zuerst ohne, dann mit Zinkstaub gekocht, zeigt mit Stärke und salpetriger Säure keine Jodreaktion.

β) Probe II wird mit Quecksilber längere Zeit behandelt, bleibt klar, wird nach Erhitzen mit Zinkstaub, Filtrieren, auf Zusatz von Stärke und Säure schwarzblau.

Schluss : Isopropyljodid lässt sich aus wässeriger Glycerinlösung vollständig durch Chloroform, gar nicht durch Quecksilber extrahieren.

V. Mehrere Tropfen reines Allyljodid werden einer Glycerinwasserlösung (1 : 2) zugesetzt, geschüttelt, filtriert. Das Filtrat giebt mit Stärke keine Reaktion, wohl aber auf Zusatz von salpetriger Säure : hellblau. Der Jodwasserstoff wird als Jodstärke abfiltriert, das Filtrat mit Zinkstaub gekocht : schwarzblaue Farbenreaktion.

α) Eine Probe wird mehrmals mit Chloroform versetzt, geschüttelt, filtriert; das Filtrat gekocht, dann mit Zinkstaub versetzt, wieder gekocht, decantiert; mit Stärke und Säure keine Reaktion.

β) Probe II mit Quecksilber schütteln : es entsteht ein grauschwarzer Niederschlag von HgC_3H_5J (dessen Filtrat A bei Seite gestellt wird), der auf dem Filter sich sammelt, ausgewaschen und in Alkohol gelöst wird. Diese Lösung wird alkalisiert, mit Schwefelwasserstoff erhitzt, filtriert. Das gelbbraune Filtrat wird angesäuert, gekocht, bis H_2S verjagt ist, und abgekühlt. Auf Zusatz von Stärke : deutliche Blaufärbung. Das Filtrat A zeigt nach Kochen mit Zinkstaub auf Zusatz von Stärke und Säure keine Farbenreaktion.

Schluss : Allyljodid lässt sich aus wässeriger Glycerinlösung sowohl durch Chloroform, als auch durch Quecksilber vollständig extrahieren. Bei Ueberschuss von Stärke und salpetriger Säure färbt sich die Lösung blau, sodass vor jedesmaliger Untersuchung filtriert, bez. HJ als Jodstärke ausgefällt werden muss. Das Allyljodid ist also äusserst leicht zersetzlich.

VI. Einige centigr. Jodoform werden in 10 c.c. Glycerin verteilt und 1 Stunde bei 135° gehalten; die dunkelbraune Flüssigkeit riecht stark nach Allyljodid, das, sich verflüchtigend, Gefühl von Brennen in der Haut des Gesichts und an den Conjunctiven verursacht; nach Abkühlen wird, wie üblich, mit Wasser verdünnt, Jod und HJ eliminiert. Das Filtrat (A) giebt mit Zinkstaub gekocht, schwarzblaue Fällung (etwa 1/3 des Volumens).

α) Eine Probe wird, wie üblich, mit Chloroform behandelt, filtriert, gekocht, mit Zinkstaub gekocht, abgekühlt, decantiert : auf Zusatz von Stärke und salpetriger Säure : hellblau (schwache Jodstärkefällung).

β) Probe II 1/2 Stunde mit Quecksilber geschüttelt, filtriert (B); die klare Lösung giebt nach Erhitzen mit Zinkstaub und Abkühlen mit Stärke und salpetriger Säure intensive Blaufärbung, jedoch hellere als das Filtrat A, bedeutend dunklere als α. Der zum Filtrat B gehörige Niederschlag giebt, mit Alkohol auf dem Filter extrahiert, weder nach der sub V, β beschriebenen Methode noch auf Kochen mit Zinkstaub (vorher mit Wasser verdünnt) Jodreaktion.

Schluss : Erhitzt man Jodoform in Glycerin längere Zeit auf 135° (bei Luftzutritt, Watteverschluss), so enthält die Lösung nach Beendigung des Erhitzens :

1) Geringe Mengen einer Verbindung, die sich sowohl durch Chloroform als auch durch Quecksilber ausschütteln lässt und nach VI, β nur Jodoform sein kann (kein Allyljodid);

2) Vorübergehend Allyljodid (Geruch, physiologische Wirkung), das sich zum Teil rasch verflüchtigt, zum grösseren Teil in

3) Isopropyljodid übergeht, das, wie bekannt, aus Allyljodid und Jodwasserstoffsäure entsteht und (cfr. IV) nicht durch Quecksilber, wohl aber durch Chloroform extrahiert wird; aus diesem Grunde zeigte auch β) eine stärkere Jodreaktion als α);

4) Geringe Mengen einer Verbindung, die sich Chloroform und Quecksilber gegenüber ganz indifferent verhält, und wahrscheinlich Dijodhydrin ist;

5) Freis Jod und Jodwasserstoff.

VII. Jodkali (1/2 gr.) wird mit der aequivalenten Menge Salzsäure versetzt und in 10 c.c. Glycerin 1 Stunde auf 135° erhitzt. Hierbei entsteht

(wegen der stärkeren Konzentration der HJ) freies Jod; beides wird, wie üblich, entfernt; das Filtrat A mit Zinkstaub erhitzt : auf Stärke dunkelblau.

α) Eine Probe wird mit Quecksilber 20 Minuten geschüttelt; das Filtrat mit Zinkstaub gekocht, giebt ebenso wie A dunkelblaue Färbung mit Stärke und Säure, etwas stärker als Filtrat A (dieses wurde wohl nicht lange genug mit Zink gekocht); die gleiche Färbung wie α giebt

β) Probe II, die zwei Male (jedes Mal mit frischem Chloroform) geschüttelt und filtriert, dann gekocht, mit Zinkstaub gekocht und mit Stärke und salpetriger Säure versetzt wurde.

Schluss : Erhitzt man aus KJ + HCl entstehende HJ längere Zeit auf etwa 140°, mit Glycerin, so enthält die Lösung freies Jod, JH eo ipso, ferner eine einzige organische Jodverbindung, das Dijodhydrin, die sich weder durch Chloroform, noch durch Quecksilber herausziehen lässt. Das Dijodhydrin entsteht also beim Erhitzen von JH mit Glycerin auf 135°.

VIII. Zehn Tropfen Jodtinctur werden mit 10 c.c. Glycerin 1 Stunde auf 130°C erhitzt; aus der gelbbraunen Lösung, wie üblich, Jod und JH beseitigt; das freie Jod ist hier zugleich die Quelle für den in grösserer Menge vorhandenen Jodwasserstoff. Das klare Filtrat (A) zeigt nach Erhitzen mit Zinkstaub, Abkühlen und Zusatz von Stärke und salpetriger Säure dunkelblaue Färbung.

α) Probe I (A) wird mit Chloroform behandelt, filtriert, gekocht, mit Zinkstaub gekocht, filtriert : auf Stärke und Säure hellblau.

β) Eine zweite Probe bleibt bei kräftigstem Schütteln mit Quecksilber klar, wird nach 1/2-stündigem Schütteln filtriert, mit Zinkstaub gekocht; Zusatz von Stärke und Säure bewirkt dunkelblaue Färbung, genau so intensiv wie das ursprüngliche Filtrat A.

Schluss : Bei längerem Erhitzen von Jodtinctur mit Glycerin auf 130°—140° entsteht Isopropyljodid (aus dem andernteils leicht sich verflüchtigenden Allyljodid), das durch Chloroform, nicht durch Quecksilber extrahiert, ferner Dijodhydrin, das weder durch Chloroform noch durch Quecksilber aufgenommen wird.

IX. Jodkali (1/2 gr.) wird mit etwas Salzsäure versetzt und zu 10 c.c. Jodoform (einige centigr.)-Glycerinemulsion hinzugefügt. Die Mischung wird 1 Stunde auf 135° erhitzt; mit Wasser aufs doppelte Volumen gebracht, und in der üblichen Weise von Jod und JH befreit. Beim Rücktitrieren mit Kalilauge (wenige Tropfen, sodass Reaktion noch sauer bleibt) entsteht leichte Blaufärbung; Filtration. Dieses Filtrat A wird mit Zinkstaub gekocht : schwarzblau, undurchsichtig.

α) Probe I wird mit Chloroform, wie üblich, geschüttelt, dunkelblau, heller als Filtrat A.

β) Schütteln mit Quecksilber macht die Lösung graugrünlich, das Filtrat wird mit Stärke und $NaNO_2$ dunkelblau, genau sowie α, also heller als Filtrat A. Untersuchung auf Allyljodid ist negativ.

Schluss: Erhitzt man Jodoformglycerinemulsion mit HJ (aus KJ + HCl) so entsteht in der Hauptsache Dijodhydrin; daneben löst sich etwas Jodoform.

X. Zehn Tropfen Jodtinctur werden mit 10 c.c. Jodoformglycerinemulsion 1 Stunde bei 135° gehalten; freies Jod und JH, wie üblich, eliminiert. Das klare Filtrat A mit Zinkstaub gekocht, dunkelblau.

α) Probe (1) wird mit Chloroform geschüttelt, filtriert, gekocht, mit Zinkstaub gekocht, filtriert : auf Stärke etc. hellblau.

β) Probe (2) mit Quecksilber geschüttelt trübt sich unter Annahme eines graugrünlichen Farbentons (Jodoform!), filtriert klar, zeigt nach Kochen mit Zinkstaub auf Stärke etc., Blaufärbung, heller als Filtrat A, intensiver als α. Reaktion auf Allyljodid negativ.

Schluss : Bei längerem Erhitzen von Jodtinctur mit Jodoformglycerinemulsion bildet sich Dijodhydrin und Isopropyljodid; ferner bleibt etwas Jodoform gelöst.

XI. Einige Tropfen frisch bereites Dijodhydrin (dieses Praeparat verdanke ich Herrn Dr Otto Eberhard hieselbst aus Dichlorhydrin und Jodkali unter Druck dargestellt) werden in Wasser und Glycerin (2 : 1) gelöst; die Lösung filtriert, giebt mit Stärke erst auf Zusatz von salpetriger Säure schwache Blaufärbung, Filtration. Das Filtrat A wird mit Zinkstaub gekocht : schwarzblau auf Stärkezusatz.

α) Behandeln mit Chloroform : schwarzblaue Jodreaktion.

β) Schütteln mit Quecksilber : die gleiche intensive Blaufärbung.

Schluss : Dijodhydrin lässt sich weder durch Chloroform noch durch Quecksilber extrahieren.

XII. Glycerin wird mit zwei Teilen Wasser verdünnt und mit Jodoformlösung (in Alkohol und Wasser áà), zwei Tropfen Allyljodid, ebensoviel Isopropyljodid und Dijodhydrin versetzt, die Lösung tüchtig geschüttelt und filtriert. Das Filtrat A wird mit Zink schwarzblau.

α) Eine Probe von A wird mit Chloroform geschüttelt etc. auf Stärkezusatz hellblau; das Filtrat vom Chloroform wird mit Quecksilber geschüttelt, auf Stärke hellblaue Reaktion wie vorher.

β) Probe (2) mit Quecksilber behandelt, färbt sich graugrün; Filtrat hiervon (β, mit Zinkstaub gekocht : dunkelblau, heller als A. Der diesem

Filtrat entsprechende Niederschlag wird mit Alkohol aufgenommen, der Rückstand löst sich in Jodkali, während in dem mit Wasser noch verdünnten Alkoholfiltrat nach V, β und VI, β Jodreaktion zu erzielen ist. Das erste Filtrat (von der Quecksilberschüttelung) wird noch mit Chloroform behandelt : auf Stärkezusatz hellblau.

Schluss : In der Lösung sind also Jodoform, Allyljodid, Isopropyljodid und Dijodhydrin neben einander nachgewiesen.

XIII. Aus einem pleuritischen Exsudat, das mit einigen Grammen Jodoform vermischt etwa 1/4 Jahr bei Zimmertemperatur und Watteverschluss im Dunkeln gestanden und sich stark zersetzt hatte, wird zunächst durch Sättigung mit Ammoniumsulfat sämtliches Eiweiss entfernt. Das klare gelbbräunliche Filtrat wird mit Stärke blauschwarz, mit HNO_2 noch dunkler; filtriert wasserklar (frei von Jod und JH). Dieses Filtrat A wird

α) Mit Zinkstaub gekocht, abgekühlt, decantiert, auf Zusatz von Stärke etc. dunkelblau.

β) Probe (2) mit Chloroform geschüttelt (das keine Spur von Rotfärbung zeigt), filtriert, mit Zink gekocht; auf Zusatz von Stärke etc. keine Blaufärbung.

γ) Probe (3) mit Quecksilber geschüttelt, färbt sich graugrünlich, filtriert und mit Zink gekocht; filtriert, mit Stärke etc. keine Reaktion.

Schluss : Eine durch längeres Stehen bei Luftzutritt in Zersetzung übergegangene Eiweisslösung (Serumalbumin und Serumglobulin) in der einige gr. Jodoform suspendiert wurden, enthält eine organische Jodverbindung, die sich durch Chloroform und Quecksilber in gleicher Weise extrahieren lässt, also sich den angeführten Agentien gegenüber ähnlich wie das Jodoform verhält; ferner freies Jod und Jodwasserstoff.

XIV. Urin (eiweiss- und zuckerfrei) wird mit etwas Jodoform vermischt und auf 4 Stunden bei 100°C gehalten; Stärke giebt keine Reaktion, erst salpetrige Säure schwarzblaue Färbung. Filtration etc., bis sämtliche JH und ihre Salze entfernt sind. Filtrat A wird

α) Mit Zink gekocht, filtriert, auf Stärke u. Säure dunkelblau.

β) Probe (2) wird, wie üblich, mit Chloroform geschüttelt, filtriert, gekocht, mit Zinkstaub gekocht : auf Stärke hellblau.

γ) Schütteln einer 3. Probe mit Quecksilber : Filtration etc., Stärke bewirkt Blaufärbung : heller als α, jedoch dunkler als β.

δ) Eine 4. Probe erhält einige c.c. Jodoformlösung (in Alkohol und Wasser áā) zugesetzt, zeigt mit Zinkstaub gekocht : auf Stärke etc. schwarblaue Färbung; nach Schütteln mit Chloroform : hellblaue (wie β) Farben-

reaktion; nach Schütteln mit Quecksilber ebenso, nur etwas dunkler als die mit Chloroform geschüttelte, bedeutend heller als die mit Zinkstaub gekochte Probe.

Schluss : Erhitzt man Urin längere Zeit mit Jodoform auf 100° so enthält derselbe neben Jodalkalien verschiedene organische Jodverbindungen :

1) Jodoform (durch Chloroform und Quecksilber vollständig, cfr. S. 191, zu extrahieren);

2) Eine Verbindung, die sich durch Chloroform, aber nicht durch Quecksilber herausziehen lässt, also in diesem Verhalten dem Isopropyljodid nahe steht;

3) Eine Verbindung, die sich dem Chloroform und dem Quecksilber gegenüber indifferent verhält (eine mit Chloroform behandelte Probe zeigte nach Filtration, Kochen, Abkühlen und Schütteln mit Quecksilber ebenfalls hellblaue Farbenreaktion; während umgekehrt eine neue Quecksilberprobe nach Filtration und Schütteln mit Chloroform etc. hellblau wurde, ebenso wie β), also sich den Jodhydrinen ähnlich verhält.

XV. Jodalbacid (einige centigr.) wird mit Glycerin eine Stunde bei 130° gehalten; Jod und Jodwasserstoff, wie üblich, eliminiert. Das Filtrat A, mit Zink gekocht, auf Stärke Zusatz : dunkelblau.

α) Probe (2) wird mit Chloroform geschüttelt, filtriert, gekocht, mit Zinkstaub gekocht, auf Stärke und Säure : deutlich blau, heller als die obige Probe.

β) Quecksilber : Probe (3) wird auf Stärkezusatz etc. dunkelblau, kaum heller als die erste Probe, bedeutend dunkler als α; das Filtrat von β wird nach Schütteln mit Chloroform ebenso blau wie α.

Schluss : Die Lösung enthält also : Isopropyljodid und Jodhydrin.

Zum Schluss fasse ich das Gesammtresultat meiner Arbeit in folgende Leitsätze zusammen :

1) Der Nachweis des Jodoforms neben den drei genannten organischen Jodverbindungen (freiem Jod und Jodwasserstoff), ist demnach dadurch ermöglicht, dass Jodoform und Allyljodid sich zugleich durch Quecksilber, diese beiden Verbindungen mit Einschluss des Isopropyljodids durch Chloroform, und das Jodhydrin sich weder durch Quecksilber noch durch Chloroform aus der Lösung extrahieren lassen. Ein höherer Eiweissgehalt (cfr. XV) der Lösung hindert Entstehung und Nachweis jener organischen Verbindungen nicht.

2) Wird Jodoform in Glycerinsuspension längere Zeit auf 100°C

erhitzt (sterilisiert), so sind neben Kohlenoxyd und Kohlensäure (Gasanalyse!) in der Flüssigkeit selbst freies Jod, freie Jodwasserstoffsäure, gelöstes Jodoform und Spuren von Isopropyljodid nachzuweisen. Letzteres entsteht erst aus Allyljodid durch Einwirkung der reichlich vorhandenen Jodwasserstoffsäure auf diese Verbindung; das Allyljodid, aus der Einwirkung von Jod auf Glycerin hervorgehend, ist nur durch Geruch und physiologische Wirkung nachweisbar, nicht analytisch, weil es leicht flüchtig und sehr leicht zersetzlich ist; um so weniger nachweisbar, wenn die Sterilisation im offenen Gefäss vorgenommen wird, sodass das aus dem Jodoform abgespaltene Jod zum grössten Teile sich verflüchtigt und nicht zur Bildung von Jodwasserstoffsäure verwendet wird.

Travail de l'Institut de Thérapie expérimentale de Francfort-sur-le-Mein. (Directeur M. le Pr P. Ehrlich.)

D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés

PAR

LE Dr Jules REHNS,
de Paris.

Lorsqu'une substance organique de constitution bien connue détermine dans un organisme des lésions caractéristiques, il importe de savoir jusqu'à quel point le même pouvoir appartient aux corps voisins ou aux dérivés de cette substance.

Grâce au Professeur Ehrlich, à qui la science est redevable de si belles études entreprises dans ce sens (cocaïnes, thalline, matières colorantes et neurotropisme), nous avons pu tenter une étude analogue pour quelques hydroquinoléines. Que notre excellent maître reçoive ici l'expression de notre vive reconnaissance.

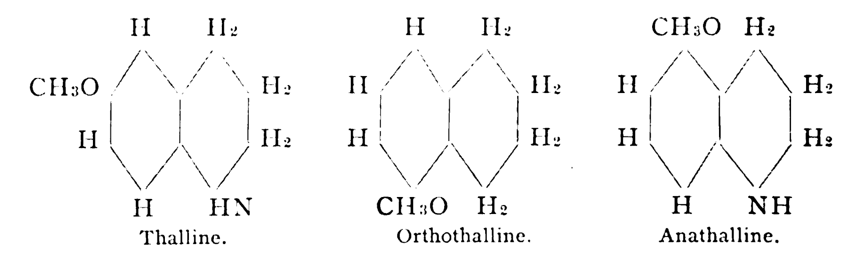
Le point de départ de nos recherches consiste dans une nécrose élective de la papille rénale, constatée chez le cobaye et le lapin, à la suite d'injections de tétrahydroquinoléine. Cette substance dérive de la quinoléine par addition d'un atome d'hydrogène aux quatre chaînons libres de l'anneau de pyridine, dont l'union à une molécule de benzine constitue la quinoléine :

H C H H C N — Quinoléine.

H_2 C H_2 H_2 C NH — Tétrahydroquinoléine.

Or, tandis qu'aucun des sels de quinoléine n'exerce l'action dont on s'occupe ici, la tétrahydroquinoléine, neutralisée par l'acide chlorhydrique et étendue au 100[e] dans l'eau distillée, injectée sous la peau des cochons d'Inde à la dose de 2 centimètres cubes de cette solution, 2 ou 3 jours de suite, entraine une nécrose de la papille rénale, le plus souvent bilatérale. A la coloration normale blanchâtre de l'organe s'est substituée une teinte vert sale ou brunâtre. Les substances médullaire et corticale du rein sont à peine congestionnées. Au microscope, la plupart des tubes excréteurs sont privées de leur épithélium ; les vaisseaux sont dilatés sans hémorrhagie, mais la lésion est plus diffuse qu'on ne croirait à l'œil nu : en effet, il y a toujours entre les foyers de nécrose quelques aires épargnées. En somme, nécrose diffuse de la papille rénale, sans hémorrhagies, avec participation égale des canaux excréteurs et du tissu intermédiaire, tel est à gros traits, l'image anatomo-pathologique qu'on retrouve dans les diverses intoxications étudiées ici. Tantôt, la papille n'est touchée qu'en son centre ; on trouve alors une nécrose centrale cunéiforme ; tantôt, c'est la périphérie seule qui est atteinte. Très probablement, cette répartition dépend d'un fonctionnement plus ou moins actif des divers éléments rénaux : car, disons tout de suite que pour certains corps faciles à caractériser dont nous nous sommes servis, la thalline par exemple, leur excrétion en nature par les urines permet d'affirmer qu'il s'agit d'une nécrose par élimination.

Les corps qui suivent sont des méthyléthers de la tétrahydroquinoléine, synthétiquement obtenus par le professeur SKRAUP, savoir la thalline, l'orthothalline et l'anathalline. v. JAKSCH les a étudiés chimiquement. Notre maître, le professeur EHRLICH (1), a indiqué la circonstance chimique qui détermine leurs pouvoirs antipyrétiques si différents ; il a de plus, pour la thalline, fait la topographie des tissus où elle s'emmagasine. Ces trois substances ont les formules suivantes :



Thalline. Orthothalline. Anathalline.

On voit qu'elles ne diffèrent que par la position du groupe oxyméthyle

(1) EHRLICH : *Experimentelles und Klinisches über Thallin*. Deutsche med. Wochenschrift, Nos 48 et 50, 1886.

CH_3O, d'où dépend leur pouvoir antithermique (EHRLICH). Ces trois substances déterminent chez le cobaye et le lapin la nécrose de la papille rénale.

Pour la thalline, on injecte 0,1 gr. pendant 2 ou 3 jours de suite. Mais 12 heures ont parfois suffi pour que la lésion fût constituée. Notons qu'on n'a pu la produire ni chez le rat, ni chez la souris. Elle a par contre, dans des cas d'intoxication thérapeutique, été nettement constatée chez l'homme.

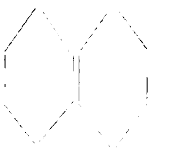
L'anathalline, aux mêmes doses que la thalline, a le même effet. Quant à l'orthothalline, 0,05 gr. tuent généralement un cobaye en 24 heures, avec nécrose semblant affecter de préférence la périphérie de de la papille.

La thalline-urée, la thalline-thio-urée, l'acétylthalline ont à l'égard des canalicules excréteurs du rein la même activité que la thalline elle-même; il est à présumer, sans excessive témérité, que ces divers composés se scindent dans l'organisme et que la thalline agit en tant que telle. Quant à la thalline elle-même, ainsi qu'on a déjà dit, on la retrouve facilement au moins partiellement dans les urines. Des recherches ultérieures permettront peut-être pourtant de rattacher ses effets rénaux à ceux de la tétrahydroquinoléine d'une façon plus directe.

Pour revenir à cette substance, son affinité élective anatomo-pathologique n'est aucunement contrariée par l'introduction d'un radical acétyl (acétyltétrahydroquinoléine); pas davantage par celle d'un radical alcoolique, CH_3, dans le groupe NH (kairoline).

Il était indiqué, après ces corps, de voir si les dihydroquinoléines et autres dérivés de la quinoléine moins hydrogénés, participaient à cette propriété si curieuse.

Nous n'avons pu expérimenter qu'un nombre restreint de ces corps. Mais la kairine si semblable à la thalline par sa posologie, ses propriétés antithermiques, sa symptomatologie toxique: narcose passagère immédiate, stupeur, tremblement, flux salivaire et lacrymal, s'en écarte absolument au point de vue qui nous occupe. Peut-être faut-il s'en prendre au groupe oxhydrile libre qu'elle contient?



OH NC_2H_5

Kairine.

OH

NC_2H_5

Trihydroéthylparaoxyquinoléine.

Il faudrait alors en dire autant pour la trihydroaethylparaoxyquino-

léine, beaucoup plus toxique. (Dose mortelle en 24 heures = 0,004 gr.)

Négatif aussi s'est montré le seul représentant des dihydroquinoléines que nous ayons eu entre les mains, produit de condensation extrêmement peu toxique de la dihydroquinoléine.

Nous ne voudrions pas terminer sans rapprocher les effets anatomo-pathologiques des substances étudiées et celles de la vinylamine, qui ont fait l'objet dans ces Archives d'un travail approfondi de M. LEVADITI. Il est fort remarquable qu'on retrouve dans ce corps comme dans la tétrahydroquinoléine le groupement C = C — N. Mais si tentant que soit un essai de synthèse, il faut y renoncer. Car, la molécule de tétrahydroquinoléine ne saurait se prêter à la rupture de la double liaison entre les deux atomes de carbone, si facile pour la vinylamine

$$\begin{array}{c} C \\ \| \\ C \end{array} + \begin{array}{c} H \\ | \\ Cl \end{array} = \begin{array}{c} CH \\ | \\ CCl \end{array}$$

De plus la nécrose engendrée exclusivement chez le cobaye et le lapin par certains corps de la série quinoléique, l'est par la vinylamine chez la plupart des animaux.

D'ailleurs, si des doutes subsistaient, ils seraient levés par les résultats négatifs obtenus avec la pyrrholine,

$$\begin{array}{ccc} HC & - & CH_2 \\ \| & & | \\ HC & & CH_2 \\ & \diagdown \; \diagup & \\ & NH & \end{array}$$

Grâce à l'obligeance extrême de M. le professeur CIAMICIAN, nous avons en effet pu essayer cette substance, d'une préparation très pénible et coûteuse. Neutralisée par l'acide chlorhydrique, elle est stable, et quoique assez toxique, ne détermine aucun symptôme remarquable.

Sur les animaux ayant succombé, nous n'avons jamais trouvé des lésions rénales, au moins macroscopiquement.

Franckfort a/M, 28 janvier 1901.

Travail de l'Institut de Thérapie expérimentale de Francfort-sur-le-Mein. (Directeur M. le Pr P. Ehrlich.)

Contribution à l'étude des muscles privilégiés quant à l'oxygène disponible

PAR

le Dr Jules REHNS,
de Paris.

Si l'on nourrit jusqu'à ce qu'elles succombent des souris, blanches ou grises, avec des cakes contenant de 0,05 gr. à 0,1 gr. par cake de mono-acétylparaphénylènediamine, ou du mercaptan de diméthylparaphénylènediamine ou d'un sel soluble de paraphénylènediamine, acétate ou chlorhydrate par exemple, il arrive parfois qu'on fasse à l'ouverture une découverte singulière. Tantôt le diaphragme montre sa musculature tout entière teinte d'un beau noir bleuâtre, tantôt c'est sa partie centrale seulement qui dessine entre la bordure épargnée, et le centre tendineux, toujours intact, une figure noire quadrifoliée, de la plus élégante régularité.

L'ingestion ne donne cependant que des résultats rares; l'injection sous-cutanée de doses fortes, de 1 à 3 centigr. d'un sel de paraphénylènediamine substituant à l'intoxication chronique un processus aigu, entraîne déjà le noircissement du diaphragme dans un plus grand nombre de cas. Mais l'étude du phénomène à tous ses degrés se simplifie bien davantage par l'introduction dans le péritoine, de doses variant de 2 à 10 milligr. du sel en solution aqueuse. La mort suit dans l'espace de 10 à 40 minutes et le diaphragme présente depuis la plus légère esquisse de teinture centrale, jusqu'à l'imprégnation totale la plus intense, à l'exclusion de tous autres muscles, sauf parfois ceux du larynx et de l'œil.

Qu'il s'agisse d'un phénomène d'oxydation, c'est ce que la connaissance chimique du paraphénylènediamine et de ses dérivés (ursol, noir brillant), de ses applications (à la teinture des cheveux, par exemple), rend indubitable. Il faut donc admettre que chez la souris (car chien, lapin, cobaye, rat, n'ont rien révélé d'analogue) : 1° le diaphragme réalise in vivo et cela presque instantanément, une certaine oxydation du paraphénylènediamine; 2° les portions centrales du muscle réalisent mieux les conditions nécessaires à cet effet que les portions périphériques, et doivent en être fonctionnellement différenciées.

Que devient partout ailleurs dans l'organisme de la souris la substance dont nous nous occupons? D'abord la réaction de la xylophénine (coloration jaune orange de la sciure de bois par les urines) permet d'affirmer qu'une bonne partie du produit est éliminée en nature par les reins.

Ouvrons, d'autre part, et écorchons une souris dont le diaphragme n'ait que peu ou point réagi, à la suite de l'injection sous-cutanée ou intrapéritonéale. En très peu de temps ce muscle s'assombrit et devient de plus en plus foncé; les intercostaux se prennent ensuite, puis, en quelques heures, la plupart des muscles et des organes exposés à l'air(1). C'est le cas pour les intestins, une moitié seulement de l'estomac, le foie, les reins, le cœur. Les nerfs, le cerveau, le poumon ne sont pas modifiés.

En somme, ce que les autres muscles et maint tissu ne peuvent réaliser que lentement avec le concours de l'oxygène atmosphérique, le diaphragme (et certains muscles de l'œil et du larynx, mais moins nettement) peuvent l'accomplir pendant la vie et réduits à leurs propres forces. *Il faut donc admettre que ces muscles disposent normalement d'une provision surabondante d'oxygène disponible.*

C'est à cette conclusion que notre éminent maître, le prof. P. EHRLICH, était arrivé par ses études chromo-analytiques sur la répartition de l'oxygène dans l'organisme, confirmées depuis par diverses méthodes.

En ce qui concerne spécialement le diaphragme, son rôle prépondérant dans l'acte inspiratoire, sa résistance plus prolongée que celle de tout autre muscle à l'action du curare, sa contractilité électrique survivant à celle de tous les autres muscles (VULPIAN), autant de faits qui nécessitent de grandes réserves d'oxygène disponible.

Il faut donc le mettre au nombre de ces muscles privilégiés quant à leur nutrition, que le professeur EHRLICH désigne du nom « groupe

(1) Ce phénomène d'oxydation à l'air a été déjà constaté pour la diméthylparaphénylènediamine, par C. WURSTER.



favorisé » (meistbegünstigte Muskel). Que cette vue n'ait pas un intérêt purement théorique, c'est ce que certains cas pathologiques peuvent nous montrer. Telle la trichinose : à tous les autres muscles, le parasite préfère le diaphragme, puis les muscles de l'œil et du larynx. Rarement, et comme pour compléter l'analogie avec la paraphénylènediamine, il envahit les parois du cœur. Cela concorde avec les enseignements du microscope et de la physiologie, pour assigner à cet organe une place à part dans le système des muscles striés.

Francfort sur-le-Mein, décembre 1899.

Ueber die Harngiftigkeit

VON

Dr HEINRICH SINGER,
Elberfeld.

Mit einer gewissen Rückkehr zur alten Lehre der Humoralpathologen nehmen wir heut allgemein an, dass alle körperlichen Elemente, besonders drüsenartiger Natur, neben ihrer spezifischen Bedeutung noch die Aufgabe haben die im Organismus stets, selbst unter physiologischen Verhältnissen, sich anhäufenden schädlichen Substanzen, die « Giftstoffe », zu entfernen oder auf irgend eine andere Weise unschädlich zu machen. *Die Ladung des Körpers mit Gift* geht fortwährend vor sich, theils durch die Stoffwechselprodukte der lebenden Organe selbst bedingt, theils unter dem Einfluss von aussen wirkender Momente, von denen die Thätigkeit der Darmbakterien, die unbrauchbaren Abfälle der Nahrung etc. die bekanntesten Beispiele darstellen.

Wenn wir uns von diesem Gesichtspunkt leiten lassen, verlieren physiologischer und pathologischer Vorgang die scharfe Grenze; sie gehen nicht mehr sprungsweise in einander über, sondern ganz unmerklich. Der Unterschied ist nicht mehr qualitativer, sondern quantitativer Natur bedingt durch einen mehr oder minder gelungenen *Ausgleich von Giftproduktion und Entgiftung.*

Mit diesen immerhin noch sehr hypothetischen Verhältnissen steht die schon lange bekannte Erfahrungsthatsache der Giftigkeit unserer Sekrete und Exkrete in voller Uebereinstimmung. Galle, Fäces, Schweiss, Harn, Milch u. s. w. (1) von ganz gesunden Individuen entnommen, üben toxische Wirkung aus. Auch die Ausathmungsluft hat giftige Eigen-

(1) Für die in den einzelnen Sekreten vorhandenen Giftmengen hat BOUCHARD die Namen « urotoxie, coprotoxie, cholétoxie, pneumotoxie, dermatoxie etc. » vorgeschlagen.



schaften, und zwar ist es nicht ihr Gehalt an CO_2, der dafür verantwortlich gemacht werden muss! Auch die *Organextrakte* der sogenannten inneren Drüsen, Thyreoidea, Hypophysis, Thymus, Nebenniere, sind bei Einführung in den Thierkörper, keineswegs indifferente Medien. Die *Leukomaïne* von GAUTIER erzeugen gleichfalls bemerkbare, oft sehr erhebliche Störungen des physiologischen Verhaltens.

Von allen genannten Sekretgiften hat bisher nur die *Toxicität des Harns* ein genaueres Studium gefunden. Für die Untersuchung gerade des Urins sprachen ausser dem Umstande, dass er ein bedeutsames, seiner chemischen Zusammensetzung nach ziemlich genau bekanntes Ausscheidungsprodukt darstellt, Momente mit, wie seine Löslichkeit und die Leichtigkeit ihn vollständig zu gewinnen. Nachdem FELTZ und RITTER 1881 wohl zuerst auf die urämischen Vergiftungserscheinungen bei intravenöser Injektion von normalem Urin hingewiesen hatten, hat CH. BOUCHARD und seine Schule die Harngiftigkeit planmässig geprüft, ihre quantitative Bestimmung durchgeführt, und die Theorie der Urämie als einer *Autointoxikation* durch Retention der Harngifte mit dem Resultat ihrer Versuche in einen logischen Zusammenhang gebracht. Ausser französichen Forschern haben sich besonders die italienischen Pharmakologen und Kliniker mit diesem Thema beschäftigt, das im übrigen jedoch vielfach scharfe Gegnerschaft gefunden hat. Die heute vorherrschende Ansicht, die Urämie sei durch die Giftwirkung nicht einzelner, sondern aller schädlichen im Harn vorkommenden Substanzen hervorgerufen, lehnt sich theilweise an der Gedankengang BOUCHARD's an.

Der Harn gesunder und kranker Menschen, sowie aller bisher untersuchter Thierarten entfaltet stets im Thierversuch giftige, lebensbedrohende und bei Ueberschreitung bestimmter Mengen letale Wirkungen. Die Versuchsanordnung besteht vornehmlich in der intravenösen Injektion unveränderten oder neutralisierten, eingeengten Urins, bisweilen nach Ausfällung der Kalisalze desselben, oder seines alkoholischen Auszuges in wässriger Lösung; als Versuchsthier dient meist das Kaninchen, seltener der Hund. Das Kaninchen ist für die Harnvergiftung bedeutend leichter empfänglich als der Hund (MAIRET und BOSC 1893, BELATTI 1894). Intraperitoneale Injektion (DOTTO 1896) oder die subkutane Applikationsform (BOCCI 1882) findet nur vereinzelt statt. Als Mass der Harngiftigkeit dient die *Urotoxie* (BOUCHARD 1886) d. h. diejenige Menge des Urins, welche bei intravenöser Einführung 1 Kilo Versuchsthier (Kaninchen) tötet. Die Beziehung der von 1 Kilo Versuchsthier in der Zeiteinheit producierten Urotoxieen zum Gesammtvolum der Harnausscheidung stellt den *urotoxischen*

Coefficienten des Individuums dar. Der normale menschliche Harn tötet im Mittel zu 45 c.c. das Kilo Kaninchen (also 1 Urotoxie = 45 c.c.); ein Erwachsener erzeugt in 24 Stunden soviel Harngift pro Kilo seines Körpergewichtes, als erforderlich ist zur Tötung von durschnittlich 0,465 Kgr Kaninchen. Sein urotoxischer Coefficient ist also gleich 0,465 zu setzen. Nach 52 Stunden ist somit sein Coefficient = 1,0, d. h. die in 52 Stunden producierte Giftmenge reicht hin das eigene Gewicht lebender Materie zu töten. Ausser dem Harn des Hundes, ist der Harn der übrigen Thiere weit giftiger als der des Menschen. Zur Tötung eines Kilo Kaninchen sind nach GUINARD 1893 vom kalifreien Harn beim Hund 193 c.c., Mensch 133 c.c., vom Harn des Meerschweinchens 35 c.c., Kaninchen 16 c.c., Katze 13 c.c. erforderlich. Der urotoxische Coefficient beträgt für unveränderten Kaninchenharn 4,184 (CHARRIN und ROGER 1886), mithin das Zehnfache des Werthes, der für den Mensch Geltung hat. Die Differenzen in der Harntoxicität bei den einzelnen Thierspecies scheinen jedoch in einer gewissen Beziehung zu Ernährung zu stehen, da sie bei gleichmässiger Milchnahrung verschwinden (CHARRIN und ROGER 1887).

Auffallend ist die vielfach beobachtete Konstanz, mit welcher der normale Organismus an seinem Coefficienten festhält, obwohl doch die Zusammensetzung der Harnflüssigkeit eine ausserordentlich variable zu sein pflegt. Unter pathologischen Verhältnissen werden erhebliche Schwankungen, oft von Tag zu Tage, beobachtet, so von CHARRIN und ROGER 1887 und von TEISSIER und ROQUE 1890 bei Nephritikern. Die Giftausscheidung ist jedoch, unter der Voraussetzung der gleichen Lebensweise, nur für das betreffende Individuum, nicht für mehrere Glieder derselben Species konstant (SCHUPFER 1896). Der Coefficient soll nach GUINARD 1893 bei jungen, schwächlichen und auch bei den männlichen Thieren etwas kleiner sein. Die von CHARRIN und RICHE 1897 behauptete geringere Giftigkeit des Harns Neugeborener, ist den Zahlen dieser Autoren nicht zu entnehmen, da sie hierbei keine Rücksicht auf das Körpergewicht genommen haben. Die zu den verschiedenen Tageszeiten ausgeschiedenen Urinportionen sollen nach BOUCHARD 1886 verschiedene Intensität und auch Qualität in der Giftwirkung zeigen; der Nachtharn, namentlich zu Beginn der Nacht, ist weniger giftig. BECK 1898 hat diesen Befund nicht bestätigen können. Allseitig wird der Einfluss der Ernährung anerkannt. Die Toxicität ist am grössten bei reichlicher Fleischnahrung und wird durch rein vegetabilische Kost, namentlich aber durch die Milchdiät, merklich vermindert (CHARRIN und ROGER 1887, CASCIANI 1896, BISSO 1896, AJELLO und CACACE 1897); dagegen ist sie nach LAPICQUE

und MARETTE 1895 bei ausschliesslicher Milchdiät von 3—4 Litern per Tag unter gleichzeitiger Abnahme des Körpergewichts erhöht, nach CHARRIN und ROGER 1887 erheblich herabgesetzt, nach Beobachtungen von AJELLO und SOLARO 1893 am Hungerkünstler Succi nicht deutlich verändert.

Während der Zeit der Schwangerschaft und eine kurze Zeit nach ihrer Beendigung ist die Giftigkeit des Urins konstant herabgesetzt (CHAMBRELENT und DEMONT 1892 für den Mensch, LABADIE-LAGRAVE, E. BOIX und J. NOÉ 1897 u. 1899 für Mensch und Meerschweinchen). Allerdings beobachtet VAN DER VELDE 1896 bei Kaninchen das Gegentheil einer Hypertoxicität und GUINARD 1893 erkennt für das Pferd einen Einfluss der Gravidität auf die Harngiftigkeit nicht an. Nehmen wir die Verminderung der Giftigkeit als Folge einer stärkeren Retention toxischer Stoffe im Organismus der Graviden an, so lässt sich ein hypothetischer Zusammenhang mit einigen typischen Beispielen der Autointoxikation, der Urämie und Eklampsie, konstruiren. Mässige Muskelaktion vermindert den urotoxischen Coefficienten (BOUCHARD 1886, CASCIANI 1896) oder lässt ihn unbeeinflusst (LAPICQUE und MARETTE 1895); anstrengende ermüdende Thätigkeit steigert die Giftigkeit des Harns (LAPIQUE und MARETTE 1895, CASCIANI 1896, BENEDICENTI 1897), mit welcher auch eine Giftigkeitserhöhung des Schweisses parallel geht (ARLOING 1897); asphyktisch gemachte Hunde scheiden einen Harn von höherer Giftigkeit aus (AJELLO 1898), dasselbe ist auch unter der Einwirkung von Chloroforminhalationen bei Mensch und Kaninchen beobachtet worden (VIDAL 1896). Zusatz von Antipyrin zum Harn vermindert auffallender Weise seine Toxicität um fast 50 %, während durch den Zusatz anderer Stoffe, Strychnin, Koffein, Bromkali, Paraldehyd und namentlich des herzschädlichen Chloralhydrats, der urotoxische Coefficient natürlich in die Höhe getrieben wird (MODINOS 1895). Bedeutungsvoll erscheint die Beobachtung von ABELOUS 1896, dass durch den Zusatz von Kaliumpermanganat die Giftigkeit des Urins eine bedeutende Herabsetzung erfährt.

Ganz besonderes Interesse wird man den Beobachtungen über Harngiftigkeit in allen jenen Fällen schenken, in denen die vermutete Entgiftung des Körpers, experimentell oder klinisch, gelitten zu haben scheint; namentlich Leber und Niere gelten für die Organe, welchen vorzugsweise die Zurückhaltung und Ausscheidung der cirkulierenden Giftstoffe zugeschrieben wird. Weiterhin kommen auch noch Thyreoidea und Nebenieren in Betracht.

Schaltet man die Leber durch allmählichen Verschluss der Pfortader

oder durch Herstellung einer Verbindung von Pfortader und Cava inferior bei Hunden, aus dem Kreislauf aus, so nimmt die Toxicität des Harns deutlich zu (Bisso 1896, Schupfer 1896), während der Dauer der Intoxikation dagegen bedeutend ab. Ikterischer Harn ist stets hypertoxisch (Feltz und Ehrmann 1886-87, Surmont 1892, Belatti 1895); selbst bei Graviden mit Urobilinurie ist die Giftwirkung des Harns höher als normal (Labadie-Lagrave, Boix und Noé 1899). Alle Erkrankungen der Leber, welche eine anatomische, funktionsvermindernde Läsion des Organs zur Ursache haben, wie z. B. die Cirrhosis atrophicans der Alkoholiker, Carcinom, manche Formen des chronischen Ikterus etc., haben erhöhte Giftigkeit des ausgeschiedenen Urins im Gefolge (Roger 1887, Dupré 1891, Charrin 1892, Rendu 1892, Surmont 1892, Villetti 1893, Belatti 1894); der Grad der Hypertoxicität soll sogar in direktem Verhältnis zur Schwere der Funktionsstörung stehen, und ein prognostisch werthvolles Zeichen darstellen. Bei Stauungsleber, hypertrophischer Lebercirrhose der Alkoholiker und bei infektiösem Ikterus ausser zur Zeit der Krise ist der Harn hypotoxisch oder normal (Surmont 1892).

Bei Erkrankungen der Nieren ist der urotoxische Coefficient erhöht (Feltz und Ehrmann 1887, Teissier und Roque 1890, Gotheiner 1897), (Steigerung der Milchsäure im Blut des urämischen Hundes), ferner nach Ajello und Cacace 1897, Vollhard 1897, eine Ausnahme bildet die interstitielle Nephritis. Die prognostische Beurtheilung soll sogar weniger von der Menge des ausgeschiedenen Albumens, als vielmehr von der Höhe des urotoxischen Coefficienten abhängig gemacht werden (Teissier und Roque 1890); der günstige Einfluss der Milchdiät wird von Ajello und Cacace bestätigt. In der Eklampsie ist der Harn nach den Anfällen nicht nur gelegentlich in seiner Toxicität gesteigert, sondern enthält auch zuweilen einen Körper der intravitale Blutgerinnung veranlasst (Vollhard 1897). Thyreodektomirte Hunde scheinen im allgemeinen erhöhte Harngiftigkeit zu zeigen (Masoin 1896, entgegen Godard und Slosse 1893). Bei der Addison'schen Krankheit verhält sich der urotoxische Coefficient so gut wie normal und ist nur einmal bei gleichzeitiger Oligurie mehrfach grösser als normal (Colasanti und Belatti 1894); nach Meyer 1897 ist der Harn jedoch weiniger giftig als normal. Bei Epilepsie und Hysteroepilepsie (Bosc 1897) wird in der Regel beobachtet, dass der Giftigkeitsgrad in einem bemerkenswerten Verhältnis zu den Attaquen steht. Er ist kurz vor den Anfällen, während derselben und eine ganz kurze Zeit darauf erhöht, um dann allmählich wieder zur füheren Höhe zurückzukehren (Féré 1890, Mairet und Bosc 1896, Bosc 1897,

LUKIN 1898). Letztere scheint im Allgemeinen von der Norm wenig abzuweichen (DENY und CHOUPPE 1890), nach den andern Autoren bleibt sie ein wenig hinter der Norm zurück. Bei der Werlhof'schen Krankheit finden CARRIÈRE und GIBERT 1897 die Toxicität stark erhöht. Diabetischer Harn ist nicht giftiger als normaler (FELTZ und EHRMANN 1886-87); sein Verhalten im komatösen Zustand scheint leider noch nicht geprüft worden zu sein. Die Krebskranken, deren lokales Leiden unter dem Einfluss unbekannter schädlicher Momente rasche Kachexie im Gefolge hat, und so ein Krankheitsbild hervorruft, das die Symptome einer chronischen Selbstvergiftung ausgeprägt hervortreten lässt, scheiden, im Gegensatz zu Kranken mit gutartigen Tumoren (GAUDIER und HILT 1895) einen Harn aus, dessen Giftigkeit konstant in erheblichem Masse erhöht gefunden wird (FELTZ 1887, GAUDIER und HILT 1895, CASTELLI 1896, MEYER 1897). Lezterwähnter Autor beobachtet dagegen im Koma carcinomatosum eine bedeutende Verminderung der Harngiftigkeit, während zu gleicher Zeit die Giftigkeit der Milz deutlich steigt. Bei Tetanus ist es erwiesen, dass das von den Bacillen producierte tetanisierende Toxin in den Harn übergeht, die Giftigkeit desselben stark erhöht und bei intravenöser oder subkutaner Injektion die Versuchsthiere unter den Symptomen des Tetanus tötet (BOUCHARD, FALCONE 1892, BRUSCHETTINI 1892, VULPIUS 1893, BOSC 1897). Bei einer ähnlichen Infektionskrankheit, der Diphterie, deren Krankheitsbild gleichfalls in erheblichem Umfang durch bakterielle Stoffwechselprodukte charakterisiert ist, liegen anscheinend diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vor (ARNOZAN 1898, hat erhöhte Giftigkeit der Milch bei Diphteriekranken beobachtet).

Es würde zu weit führen einzugehen auf die zum Theil sehr widerspruchsvollen Untersuchungen der Harntoxicität bei Fieber (LÉPINE und AUBERT 1885, FELTZ und EHRMANN 1886-87, GASPARINI 1890, ROGER und GAUME 1890, NANNOTTI uud BACIOCCHI 1894), Malaria (BOTTAZZU und PENSUTI 1894) Variola (AUCHÉ und JONCHÈRES 1894), Cholera (BOSC 1895), Lepra (FISICHELLA 1893, CHATINIÈRE 1894, THOREL 1895, CARRIÈRE 1897), Anämieen (FELTZ und EHRMANN 1887, PICCHINI und CONTI 1893-94), Geisteskrankheiten (MAIRET et BOSC 1893, MARRO 1894, BRUGIA 1894, DOTTO 1896, MAVROJANNIS 1897), einigen Dermatosen (COLOMBINI 1897), Aktinomykosis (MEIS und PARASCANDOLO 1898), tuberkulöser Adenie und Leukämie (AUCHÉ ET CARRIÈRE 1896), auch bei Filaria immitis bei Anwesenheit der Filarialarven im Blut des Hundes (CAVAZZINI 1892).

Wie schwer es in vielen Fällen ist auf dem Boden realer Thatsachen zu bleiben, und wie leicht die Verführung statt vorsichtig die Ergebnisse

einer mindestens anfechtbaren Versuchsanordnung zu registrieren, ein gefälliges Kartenhaus von Hypothesen zu errichten zeigt z. B. COLOMBINI. Da bei Ekzema madidans die Toxicität des Harns in den allerdings zahlreich beobachteten Fällen konstant vermindert ist und nach Heilung der Dermatose zur normalen Höhe wieder ansteigt, ist die Haut vorwiegend der Ausscheidungsort der circulierenden Toxine und das Eczem selbst nur durch die allzustarke lokale Ausscheidung der Giftstoffe hervorgerufen. Bei Hautkrankheiten z. B. der Ichthyosis, welche der Giftelimination durch die Haut hinderlich sind, ist die Harngiftigkeit dafür stark erhöht.

Als Quellen der Harngiftigkeit betrachtet BOUCHARD ausser der unvollständigen Oxydation in den Geweben, den mineralischen und anderen Bestandtheilen der Nahrung und der Gallensekretion namentlich die *Fäulnisprocesse,* welche sich im *Darmkanal* abspielen und deren lösliche Produkte resorbirt und durch die Nieren wieder ausgeschieden werden. In der That scheint eine ganze Reihe von Beobachtungen für den kausalen Zusammenhang von Darmfäulnis und Harngiftigkeit zu sprechen. Bei Milchdiät, welche allerdings auch die Zufuhr der Kalisalze herabsetzt, sinkt der urotoxische Coefficient und gleichzeitig auch die Intensität der Darmfäulnis, gemessen durch Bestimmung der Aetherschwefelsäuren und des Indikans. Auch der Nephritiker befindet sich bei Milchnahrung am wohlsten.

Indikanreiche Harne, wie sie z. B. bei Geisteskranken häufig beobachtet werden, zeigen erhöhte Toxicität (PELLEGRINI 1897); auch Harne mit viel Aetherschwefelsäuren sind besonders giftig (ROVIGHI 1893); Gebrauch eines abführenden Wassers setzt die Menge der Aetherschwefelsäuren und die Giftigkeit des Harnes und Kothes herab (CASCIANI 1897).

Die Giftwirkung der Aetherschwefelsäuren sowie der andern aromatischen Fäulnisprodukte, und ihre Menge im Harn ist zu gering, um in ihnen die gesuchten Harngifte direkt zu vermuten. Ein weiterer Beziehungspunkt zwischen Darmfäulnis und Harngiftigkeit besteht vielleicht darin, dass auch die Menge des Ammoniaks einen gewissen Einfluss auf die Intensität der Giftwirkung auszuüben scheint.

Die Versuchung einen inneren Zusammenhang beider Factoren zu konstruiren, liegt um so näher, wenn wir die besonders nervösen Erscheinungen der Antointoxikation, ausgehend von leichteren oder schwereren Störungen der Darmfunktion, berücksichtigen. Ein sicherer Beweis steht noch aus. Vielleicht wäre die Warscheinlichkeit eines solchen gesichert, wenn es gelänge durch *chemische Darmdesinfektion* ohne Aenderung



der Ernährung und der andern in Betracht kommenden Momente, die Harngiftigkeit bemerkbar zu beeinflussen.

In dieser Richtung sind leider nur wenige Versuche angestellt worden, die sich überdies nur mit pathologischem Harn befasst haben. CHARRIN 1887 äussert sich zwar zuerst dahin, dass eine Verminderung der Gährungsprozessse durch Darmdesinfektion die Harngiftigkeit herabsetze, giebt jedoch keinerlei ausführlichere Besprechung, welche auf thatsächliche Versuche schliessen liesse. ROQUE und WEILL erzielen bei Typhus durch *Antipyrin* eine deutliche Hypotoxie, welche nach Aussetzen des Medikaments nicht bestehen bleibt, sondern dem Gegentheil Platz macht. In Gegensatz hierzu soll nach MAROTTE 1890 *Naphthol* die Harntoxicität des Typhuskranken dauernd, auch nach Aussetzen des Mittels, auf einem niedrigen Niveau halten. Diese wenigen Angaben genügen nicht einen kausalen Konnex sicher zu stellen, zumal die beiden angewandten Substanzen durchaus nicht als wirksame Darmdesinficientien allgemein anerkannt worden sind.

Dass die Eiweissfäulnis im Darm, wenn auch vielleicht die wichtigste, aber doch nicht die einzige Quelle der Harngiftigkeit darstellen kann, ergiebt sich aus dem Einfluss, den übermässige Körperbewegung, Exstirpation der Schilddrüse und eine Reihe von pathologischen Prozessen ausüben.

Es wäre voreilig an der Hand dieser an Widersprüchen so reichen Uebersicht experimenteller und klinischer Beobachtungen einen kritischen Standpunkt einzunehmen, sich für die Frage nach dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein wirksamer Giftkörper im Harn zu entscheiden und eventuell ihren Ursprung zu erforschem, bevor wir nicht das wechselvolle Bild der Urinintoxikation an den benutzten Versuchthieren in seine einzelnen Phasen zergliedern können und die Versuchsanordnung selbst einer eingehenden Beleuchtung ausgesetzt haben. Erst dann wird es möglich sein, nachdem wir noch die einzelnen bekannten Substanzen des Harns der Reihe nach auf ihre spezifische Wirksamkeit hin geprüft haben, die Frage der Harngiftigkeit zu erörtern, ohne den festen Boden bekannter, d. h. als richtig angenommener Thatsachen, zu verlieren.

Das Gesamtbild der Intoxikation ist sehr verschieden, je nachdem wir den Urin unverändert, oder seinen in Alkohol löslichen, beziehungsweise unlöslichen Antheil injicieren. Das charakteristische Symptomenbild bei der intravenösen Injektion des unveränderten (nur mit Natriumbicarbonat neutralisirten) Harns besteht in starker Myosis, Verlangsamung der Respiration nach vorheriger Beschleunigung, Polyurie, oft zugleich Diarrhoe, zunehmender Lähmung des motorischen Gebietes, Herabsetzung

der Körpertemperatur, Somnolenz, Erlöschen der Reflexerregbarkeit, Athmungsstillstand, schliesslich Herzstillstand ohne Konvulsionen.

Das Bild der Harnvergiftung muss, wenn anders es überhaupt in eine so wesentliche Beziehung zur urämischen Intoxikation gebracht werden darf, dem Symptomenkomplex gleichen, dem wir bei der klinischen Beobachtung der Urämie oder bei der experimentell erzeugten Urämie der Thiere gegenüberstehen. Die Krampfanfälle, welche beim Menschen in den Vordergrund der Erscheinung treten, werden bei Hund und Kaninchen nach Herausnahme der Nieren oder Unterbindung der Ureteren nicht ausgelöst (Limbeck 1892, entgegen Feltz und Ritter 1881), bei der Harninjektion sind sie kein konstantes und besonders charakterisches Moment. Die übrigen cerebralen Erscheinungen lassen sich natürlich im Thierversuch nicht kontrolliren, mit Ausnahme des komatösen Zustandes; dementsprechend zeigt auch das urämische Thier deutlich zunehmende Narkose und Lähmung, analog, der Somnolenz und motorischen Paralysie nach Harninjektion. Die Pupillen sind während des eklamptischen Anfalls erweitert, während der chronischen Urämie oft sehr eng. Daten über den Pupillenzustand bei operativer Urämie habe ich nicht gefunden. Die Myosis nach Harninjektion ist kein sicheres Symptom der Harngiftwirkung und kann eventuell durch Salzwirkung bedingt sein. Temperaturabfall wird in allen 3 Fällen beobachtet. Die Respiration des Urämikers ist zuweilen sehr tief und beschleunigt, beim urämischen Thier verlangsamt und vertieft, nach Harninjektion Anfangs beschleunigt, dann verlangsamt. Der Puls, beim Urämiker langsam und hart, während der Konvulsionen klein und frequent, ist auch beim Thier in der letzten Periode der Vergiftung verlangsamt neben sehr grossem Pulsvolumen, nach Harninjektion beschleunigt. Diurese fehlt natürlich beim urämischen Mensch und Thier.

Dem alkohollöslichen Theil des Urins kommen besonders die schlafmachende Wirkung, Koma, Diurese und eine of erhebliche Salivation zu, dagegen fehlen die Symptome der Myosis undt Temperaturerniedrigung.

Der alkoholunlösliche, also meist aus anorganischen Stoffen zusammengesetzte Theil des Harns, bewirkt Myosis, Konvulsionen und die Abnahme der Temperatur (Charrin 1887). Hijman van den Bergh vermisst die Symptome des alkohollöslichen Theiles. Bei Trennung des Harns durch die Dialyse findet Roger 1894 die nicht dialysirenden Substanzen erheblich giftiger; auch Benedicenti 1897 findet sie starker wirksam und sicht unter ihrer alleinigen Einwirkung, Temperatursteigerung eintreten. Die Beobachtung Bouchard's 1886, dass Tag- und



Nachtharn nicht nur in der Intensität der Giftwirkung, sondern auch in ihrer Qualität sich derart unterschieden, das dem Tagharn vorzugsweise eine krampferregende, also gleichsam aus dem Schlaf erweckende Wirkung zukomme und die Giftwirkung beider zussammen wegen ihrer antagonistischen Eigenschaften nur 2/3 der Giftwirkung beider Portionen einzeln betrage, kann von andern Autoren (BECK 1898) nicht bestätigt werden.

Unsere Kenntnisse über die Wirkung des Gesammtharns auf das centrale Nervensystem erfahren dadurch eine gewisse Verwirrung, dass nach manchen Autoren (HIJMAN VAN DEN BERGH 1896 beim Menschenharn und CHARRIN et ROGER 1886 konstant bei Kaninchenharn) ausgesprochene klonische oder tetanische Krämpfe des Versuchstieres ausgelöst werden. Die lähmende Einwirkung auf die Motilität setzt sich aus einer kurareartigen Lähmung der Erregbarkeit der motorischen Nerven (BOCCI 1882 am FROSCH) und der direkten Reizbarkeit der Muskeln zusammen (ABELOUS 1896), von denen auch der Herzmuskel mitafficiert wird.

Die temperaturherabsetzende Wirkung ist den nicht dialysirenden Theilen des Harns eigen; die dialysierenden wirken meist temperatursteigernd (ROGER 1894). Der anfänglichen Temperaturherabsetzung nach Injektion des Gesammtharns folgt ein hyperthermisches Stadium (ROGER 1894), während die Harnfarbstoffe das entgegengesetzte Verhalten zeitigen sollen (MAIRET und BOSC 1891). Als Grund der häufig sehr erheblichen und direkt lebensgefährlichen Abkühlung vermutet BOUCHARD eine noch unbewiesene Verminderung der Wärmeproduktion. Es liegt näher die von demselben Autor beobachtete Thatsache, dass die oberflächlichen Gefässe eine extreme Erweiterung erfahren, also eine Steigerung der Wärmeabgabe (neben der experimentellen Abkühlung auf dem Operationstisch) zur Erklärung heranzuziehen.

Allgemein wird die lähmende Einwirkung auf das Herz anerkannt, doch pulsirt das Herz nach Thoraxöffnung noch eine kurze Zeit, nachdem die Respiration bereits zum Stillstand gekommen ist. Künstliche Durchblutung des isolirten Herzens mit Urin hat zuerst eine grössere Ausdehmung und Verlangsamung der einzelnen Herzkontraktionen, dann schliesslich völligen Stillstand im Gefolge (LUSINI 1894). Diesen Durchblutungsversuchen nach der Methode ROY und WILLIAMS ist jedoch in diesem Falle jede Beweiskraft abzusprechen, da das volkommen isolirte Herz jeglicher Vertheidigungsmittel gegen die hypertonische Salzlösung des Urins entbehrt, die ihm sonst in Nieren, Darm etc. zur Verfügung stehen. MAIRET und BOSC 1891 erklären die Beschleunigung der Cirkulation als Wirkung der Natriumsalze. In einigen Fällen macht sehr giftiger

eklamptischer Harn sogar intravitale Gerinnungen (Vollhard 1897); vielleicht ist eine solche Wirkung auch bei normalem Harn vorhanden und nur der Aufmerksamkeit der Beobachter bisher entgangen. Gewisse Extraktivstoffe des Harns sollen anämisirend wirken (Vanni und Silvestri 1894). Durch ein künstliches Gemisch von Harnstoff-Chlornatrium-Chlorkali gelingt es dieselben Wirkungen auf das Herz hervorzurufen, die der Gesammtharn erzeugt (Hijman van den Bergh 1896).

Die diuretische Wirkung, ein Symptom der alkohollöslichen Bestandtheile des Urins, ist auch nach vollständiger Entfernung des Harnstoffs noch zu verzeichnen (Brugia 1894) und wird auch durch das künstliche Gemisch Hijman van den Bergh's erzielt und zwar in steigendem Verhältnis mit der Abnahme der Kaliumsalze. Entfärbung durch Thierkohle vermindert die Diurese (Mairet und Bosc 1891). Gewissen menschlichen Urinen sollen sogar antidiuretische Wirkungen zukommen (Frenkel 1894, Hijman van den Bergh 1896) Nicht selten wird die Niere ernstlich geschädigt. Bouchard beobachtet, wenn auch nur selten, eine leichte vorübergehende Nephritis; Charrin und Roger 1887 registrieren nach manchen pathologischen Harnen das ziemlich häufige Auftreten von Hämaturie.

Die pupillenverengende Kraft der Urins nimmt bei Zunahme der Toxicität an Wirksamkeit ab (Bouchard 1884). Sie kommt dem in Alkohol löslichen Harntheil zu, und wird nach Entfärbung des Urins mit Kohle vermindert (Mairet und Bosc 1891) oder vollständig aufgehoben (Bouchard 1886), ebenso durch Siedehitze, aber nicht durch Erwärmen auf 80°. Während man bisher namentlich die Farbstoffe für die Träger eines myotischen Prinzips hielt, zeigte Hijman van den Bergh (1896 und 1898), dass man eine Verengerung der Pupillen auch durch Injektion koncentrirter Salzlösungen oder künstlicher Harnstoff- Chlornatrium-Chlorkali-Gemische hervorrufen kann. Damit verliert dies Symptom ganz wesentlich an Interesse, das man ihm früher in besonderem Masse entgegengebracht hat.

Bevor aus einem Versuch, und wären seine Resultate auch noch so eindeutig und konstant, Schlüsse von überzeugender Beweiskraft gezogen werden können, muss die Versuchsanordnung selbst einwandsfrei sein und vor allem, das Mitwirken störender Nebenumstände nach Möglichkeit ausschliessen. An diesem Punkte hat die Lehre von der Harngiftigkeit ihre schwache Stelle, deren Bedeutung erst ziemlich spät erkannt worden ist (Hijman van den Bergh 1896). Die Methodik der intravenösen Harninjektion, welche Bouchard und seine Nachfolger mit nur geringen

Abänderungen in Anwendung brachten, muss so schwere Bedenken hervorrufen, dass der Gewinn irgend welcher positiver Ergebnisse im Sinne der Theorie von der urämischen Antointoxikation theilweise in Frage gestellt wird. Die Ungunst der Verhältnisse, welche bisher trotz vielfältiger Bemühungen das Auffinden giftiger Principien des Harns vereitelten, zwingt uns den Harn selbst nach mehr oder weniger in Betracht kommenden Modifikationen seiner ursprünglichen Zusammensetzung als Versuchslösung zu gebrauchen.

Schon die Nothwendigkeit ausserordentlich grosse Flüssigkeitsmengen in die Blutbahn direkt einführen zu müssen — so muss z. B. GUINARD nach Entfernung der Kalisalze vom Hundeharn 193 c.c. und vom Menschenharn 133 c.c. pro Kilo Kaninchen injiciren, um letalen Effekt zu erzielen — stellt einen gewissen Uebelstand dar. Allerdings entledigt sich der Organismus, vor allem durch reichliche Diurese sehr rasch dieses aussergewöhnlichen Mehrs an Wasser, aber es besteht doch die Gefahr, dass der Injektionsverlauf an Gleichmässigkeit verliert und schon durch seine lange Dauer das Eintreten misslicher Zufälle begünstigt. Durch die rasche Diurese werden auch die noch unbekannten Giftstoffe selbst zu früh aus dem Körper entfernt, bevor sie noch zur rechten Wirksamheit für den Versuch gekommen sind. Dadurch wird die Genauigkeit des Experimentes natürlich ebenfalls beeinträchtigt werden. Bei der Anwendung sehr verdünnter Giftlösungen verliert jede quantitative Bestimmung erheblich an Werth und Zuverlässigkeit. Die individuellen Verschiedenheiten der einzelnen Versuchstiere kommen viel mehr zur Geltung und lassen je nach der Resistenzkraft des Organismus und dem Zustand der Elimination-organe Differenzen in der Giftigkeitsbestimmung zu, welche die gewöhnlichen individuellen Schwankungen bei Injektion koncentrirterer Lösungen in beträchtlichem Umfange überschreiten. Im übrigen spielt der Wassergehalt des Urins wohl nur eine ganz untergeordnete Rolle. Eindampfen macht den Urin toxischer, wenn auch der Grad der Einengung und die Vermehrung der Giftigkeit nicht immer genau proportional zu gehen scheinen.

Diese Thatsache, dass z. B. ein auf den vierten Theil des anfänglichen Volums eingeengter Harn nicht in derselben Menge 4 mal stärker wirkt ist leicht erklärlich, wenn wir bedenken, dass der Salzgehalt des Urins nicht gleich geblieben ist, sondern durch den Wasserverlust eine starke procentuale Erhöhung erfahren hat. Der Harn ist aber auch in unverändertem Zustand als eine Salzlösung aufzufassen, deren physikalische Wirkungen auf die Salzlösung des Blutes eine ebenso grosse Aufmerksam-

keit verlangen wie seine chemischen Giftwirkungen (HIJMAN VAN DEN BERG 1896). Der Salzwerth des Urins, aus der Gefrierpunktbestimmung berechnet, entspricht nur in seltenen Fällen dem einer mit dem Blut isotonischen, also 0,9 % Kochsalzlösung. Der Harnstoff, dessen procentuales Verhältnis ein menschlichen Harn auf durschschmittlich 2 % zu veranschlagen ist, hat einen erheblichen Einfluss auf die Festigkeit, mit der das Hämoglobin vom Blutkörperchen festgehalten wird. Chlornatrium des Harns, in demselben durschschnittlich zu etwa 1,0 % enthalten, weicht in seiner Koncentration von dem der physiologischen Lösung nur wenig ab, aber die relative Menge aller anorganischen Bestandtheile beträgt etwa 1,8 % und die der anorganischen Bestandtheile plus Harnstoff etwa 3,7 %. Die Phosphate können allerdings ausser Acht gelassen werden, da sie die Isotonie des Blutes nicht ändern; ihnen wie den Sulfaten werden, vielleicht wegen ihrer schweren Diffusionsfähigkeit die Durchfälle zugeschrieben, die wir auch bei der Harninjektion zu registriren haben. Die Nieren regulieren durch stärkere Diurese den veränderten Salzgehalt des Blutes, zumal besonders Harnstoff und Kochsalz noch harntreibend wirken. Die osmotische Spannkraft, welche zwischen Erythrocyten und Plasma sonst besteht, erfährt eine abrupte Aenderung die weder die Activität des Hämoglobins, noch das Verhalten der Erythrocyten unbeeinflusst lassen kann. Diesen rein physikalischen Vorgang kann man schwer in seiner Gesammtwirkung übersehen und um so weniger als konstanten Faktor anerkennen, da er bei der wechselnden Zusammensetzung des Urins, von Tag zu Tage sich ändert!

Schliesslich muss gegen die Versuchsanordnung BOUCHARD's noch der gewichtige Einwand erhoben werden, dass sie in ihren Ergebnissen uns ein Vergiftungsbild zeigt, das durch die Wirkung der physiologischen Harnbestandtheile wesentlich modificirt und verschärft sein wird; bei dem derzeitigen unbefriedigenden Stand unserer Kenntnisse über das Harngift lässt sich die Mitanwesenheit physiologisch differenter Harnelemente durchaus nicht vermeiden. Wir müssen die Wirksamkeit der letzteren bei allen Versuchen um so mehr berücksichtigen, da sie einmal einen bedeutenden, vielleicht sogar den bedeutendsten Antheil an der Gesammtgiftigkeit des Harns in Anspruch nehmen und andrerseits unter ihnen vielleicht der gesuchte spezifische Träger des Harngiftes zu finden ist.

Der geringe Aciditätsgrad des normalen Harns hat keinen bemerkenswerthen Einfluss; die Neutralisation mit Natriumbikarbonat ändert die Giftigkeitsintensität desselben Harns nicht.

Auch die flüchtigen Substanzen des Harns, die Riechstoffe etc.,

bedingen die Harngiftigkeit nicht; allerdings wird vereinzelt beobachtet, dass Kochen die Toxicität stark herabsetzen kann (MEYER 1897).

Ebenso fehlen Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und der Giftigkeit des Harns (BERNARD 1900). Diabetischer Harn ist trotz seiner erhöhten Dichte nicht giftiger als normaler; die erhöhte Toxicität des febrilen Harns steht in keinem Verhältniss zu der Steigerung seines spezifischen Gewichts.

Dagegen übt die wässrige Lösung der Harnasche, deren Beziehungen zur Harngiftigkeit nur wenige (LAPIQUE und MARETTE 1895) überhaupt nicht anerkennen, bei intravenöser Injektion starke toxische Wirkung aus. Dieselbe entspricht zwar nicht ganz, aber doch wenigstens in grossen Zügen dem Bild der Harnvergiftung und steht letzterer an Intensität so wenig nach, dass manche Autoren die Gesammtgiftigkeit des Harns seinen Gehalt an mineralischen Stoffen zuschreiben. Jedenfalls ist jedoch ein sehr erheblicher Bruchtheil der Toxicität der Wirkung der anorganischen Harnbestandtheile beizumessen; STADTHAGEN leitet 80—85 % der Harntoxicität von der Wirkung der Asche ab. Von den mineralischen Komponenten des Urins nimmt namentlich das Kali, was die toxische Wirkung anbetrifft, eine hervorragende Stelle ein. Die Injektion künstlicher Harnstoff-Kalilösung (BONARDI 1891) oder Harnstoff-Kali-Kochsalzlösung (HIJMAN VAN DEN BERGH) macht das gleiche Vergiftungsbild wie der Urin; ihre Wirkungsintensität steht zu dem Gehalt an Kali in direktem Verhältnis. Ein grosser Theil der Giftwirkung — er wird beim Menschenharn fast ganz willkürlich von BOUCHARD auf 20—33 %, von CHARRIN und ROGER auf 45 %, beim Kaninchen auf 75—80 %, bei Hund und Meerschweinchen auf 70—80 % der Giftigkeit des unveränderten Harns veranschlagt — ist weiter nicht als Kaliwirkung.

Der Harn derjenigen Tierspecies, welche wegen ihrer Nahrungsauswahl grössere Mengen Kali ausscheiden, wie z. B. die Kaninchen, übt eine grössere Giftigkeit aus. Die Urotoxie des Harns von Neugeborenen, welche unter dem Einfluss der kaliarmen Milchnahrung wenigstens in ihren absoluten Werthe (80—100 c.c.) vermehrt, deren absoluter Giftigkeitsgrad somit herabgesetzt ist, gewinnt nach Ersatz der Milch durch den kalireichen Kakao den normalen absoluten Werth des Erwachsenen (CHARRIN und RICHE 1897). In der Inanition und im Fieber, zehrt das Individuum vom Kalireichtum des eigenen Gewebes. Nimmt man mit HERRINGHAM (1899) pro Kilo Kaninchen 0,14—0,21 gr. also im Mittel 0,18 gr. Kalisalz als letale Dosis an, dann ergiebt sich, dass ein Kaninchen, bei einer durchschnitlichen Ausscheidung von 0,55 gr. pro Kilo seines

Körpergewichtes, 3.055 Kilo Kaninchen allein durch seinen Kaligehalt töten kann; dass wären 73 % der gesammten Harngiftigkeit. Nehmen wir beim Menschen 2,5 gr. als mittlere tägliche Ausscheidungsgrösse der Kalisalze an, also durschmittlich 0,0384 gr. pro Kilo Körpergewicht, dann würde die tägliche Kaliausscheidung hinreichen, um nur 0,213 Kilo

	Kaliausscheidung pro Kilo in 24 Stunden	Urotoxie des unveränderten Harns	Urotoxischer Coefficient
Kaninchen	0, 55 gr.	14—16 c.c.	4,184
Mensch	0,0384 gr.	ca 40 c.c.	0,461
	Toxische Kraft der täglichen Kalimenge	In % des urotoxischen Coefficienten	Urotoxie des vom Kali befreiten Harns
Kaninchen	3,055 gr.	73 %	90 c.c.
Mensch	0,213 gr.	46 %	133 c.c.

Versuchstier pro Kilo Mensch zu töten. Das sind 46 % des urotoxischen Coefficienten, der für den unveränderten Harn von BOUCHARD berechnet ist. Schon hieraus ersieht man, dass es nicht richtig ist die Giftigkeit des Harns allein auf seinem Gehalt an Kali zu begründen. Wenn man dem Urin durch Behandlung mit Weinsäure und nachherige Fällung mit Kalciumkarbonat seine Kalisalze entzieht, dann zeigt auch dieser Harn eine allerdings bedeutend verminderte Toxicität. Die wässrige Lösung der alkohollöslichen Bestandtheile des Harns, in welche die Kalisalze nur zu einem geringen Grade übergegangen sind, entfaltet ebenfalls deutliche, wenn auch geringere Giftwirkungen. Der Gehalt des Blutes an Chlorkali ist bei dem durch operative Massnahmen, Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung urämisch gemachten Tiere, wenigstens zu Lebzeiten nicht vermehrt (v. LIMBECK : Zur Lehre von der urämischen Intoxikation, 1892, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30, S. 180); erst nach dem Tode konnte eine Vermehrung von FELTZ und RITTER, 1881, und von LIMBECK konstatirt werden. Auch beim urämischen Menschen vermisst HORBACZEWSKI 1883 im Blut eine Zunahme der Kali oder irgendwelcher anderen Salze. Trotz dieser Ergebnisse ist natürlich die Möglichkeit einer vornehmlichen Kalivergiftung in der Urämie nicht ganz auszuschliessen.

Aus leicht begreiflichen Gründen hat man jedoch die toxischen Prinzipien des Harns vor allem unter den organischen Harnelementen suchen zu müssen geglaubt. Namentlich der Harnstoff wurde von vielen Seiten verantwortlich gemacht, ja, manche gehen so weit (SCHIFFER) den letalen Ausgang lediglich als Wirkung des Harnstoffs hinzustellen. Die Angaben über die toxischen Eigenschaften des Harnstoffs lauten sehr verschieden, zudem scheint auch die angewandte Koncentration der Lösung nicht ohne Einfluss auf das Resultat der Versuche zu sein. Dass

manche Autoren eine nicht unerhebliche Giftigkeit des Harnstoffs herauszurechnen glauben, ist nicht verwunderlich, da sie die Versuchstiere durch vorherige Entwässerung oder gar durch Unterbindung der Ureteren an der so prompten Elimination durch Diurese gehindert und damit die Reinheit des Versuchs, durch einen sehr störenden Faktor getrübt haben. Allerdings muss zugegeben werden, dass mit dieser Verhinderung der Diurese die Analogie mit den Verhältnissen bei der klinischen Anurie gewahrt wird. Im allgemeinen verträgt der Organismus vermöge der rasch einsetzenden Diurese sehr grosse Dosen, wofern nicht die Koncentration so hoch bemessen wird, dass die Aenderung der osmotischen Verhältnisse in den Vorder- grund tritt. Rechnen wir mit BOUCHARD 6,31 gr. Harnstoff als die nicht zu hoch gegriffene durchschnittliche letale Dosis pro Kilo Tier, dann dürfte ein Kaninchen bei einer mittlere Produktion von 0,526 gr. pro Tag nach 12 tägiger völliger Harnstoffretention daran zu Grunde gehen; der Mensch, welcher pro Tag und Kilo etwa 0,46 gr. ausscheidet, erst nach 14 Tagen. Die toxische Bedeutung des Harnstoffs ist also sehr gering und steht jedenfalls in keinem Verhältnis zur Harntoxicität. Ja bei Karcinomatösen haben GAUDIER und HILT 1895 sogar beobachtet, das erhöhte Harngiftigkeit und normale Harnstoffausscheidung zusammentreffen. Allerdings weist der Katzenharn neben der grössten Giftigkeit auch der grössten Gehalt an Harnstoff auf. Der Harnstoffgehalt des Blutes ist bei Harnretention, bei Nephritis und im urämischen Zustand, deutlich erhöht.

Die Theorie, dass Harnstoff nicht als solcher, sondern durch seine Ueberführung in kohlensaures Ammoniak des Harns giftig wirken und die Urämie hervorrufen sollte, ist wohl schon allgemein aufgegeben worden, besonders da Ammoniak im urämischen Blut noch nie gefunden worden ist. Das Ammoniak des Harns ist in zu geringen Mengen vorhanden, und kann daher nur einen geringen Bruchtheil der Gesammtoxicität für sich in Anspruch nehmen. Auch die Harnsäure kann bei ihrer geringen Menge als unschuldig an der Giftwirkung erklärt werden.

Dem Kreatinin schreibt BOUCHARD zwar keinen Antheil an der Giftwirkung zu, doch verdient dieser Körper besonderes Interesse und mehr Würdigung als ihm bisher zu Theil geworden ist. Seine Anwesenheit im urämischen Blut ist bewiesen, und auch seine bisher bestrittene Giftwirkung, welche erst nach Ausschaltung der Nieren in Erscheinung tritt.

Von sonstigen basischen Körpern sind nur noch Spuren von Trimethylamin (STADTHAGEN) und Xanthokreatinin bei starker Uebermüdung oder nach Kreatininjektion (MONARI) nachgewiesen worden. Ihre Gegen-

wart kann bei den minimalen Mengen füglich ganz ausser Acht gelassen werden.

Die Thatsache, dass Harn nach seiner Entfärbung mit Kohle wesentlich an Giftigkeit verliert, wird von den meisten Autoren (ausser HIJMAN VAN DEN BERGH) bestätigt. Zwar werden nicht nur die Farbstoffe, sondern auch die Alkaloide, ein Theil des Kali und andere Substanzen durch die Kohlenpartikelchen mitgerissen, doch hat man vor allen Dingen den Harnfarbstoffen einen toxischen Einfluss einräumen wollen. Ja, THUDICHUM konstruirte sogar ein sehr hypothetisches Urochrom als das eigentlich giftig wirkende Agens bei der Harnwirkung. Der durch Behandlung mit basischem Bleiacetat isolirte Farbstoff von 150 c.c. Urin ruft ein ganz ähnliches Vergiftungsbild mit letalem Ausgang, wie die Harninjektion, hervor, nur geht dem Temperaturabfall eine Steigerung voraus (MAIRET und BOSC 1891). Andererseits wird jedoch die toxische Wirkung eines Chromogens in einem Fall von Melanosarkom überhaupt vermisst (DUPLAY und SAVOIRE 1896). Die toxische Wirkung der Harnfarbstoffe steht also nicht einwandsfrei fest, und bedarf der Gegenstand noch weiterer Nachprüfung.

Das Forschen nach den vermuteten typischen Giftstoffen des Harns ist bisher erfolglos geblieben. Die Thatsache, dass aus dem toten Organismus unter der Einwirkung bakterieller Processe Stoffe entstehen, welche in ihrer chemischen Zusamensetzung und nach ihrer physiologischen Wirkung als Toxalbumine, Alkaloide, Amine, etc. erkannt worden sind, lässt uns die Harngifte als basische Produkte vermuten. Die Auffindung des Betain im normalen Harn durch LIEBREICH schien einen glücklichen Anstoss zu ihrer Erforschung zu geben. Allerdings ist eine Menge solcher Substanzen aus normalem und pathologischem Harn dargestellt und analysirt worden, sie haben sich jedoch, ausser bei ihren Entdeckern, nur geringer Anerkennung erfreuen können. So lange die Existenz der giftigen Prinzipien des normalen Harns noch nicht bewiesen und ihr chemischer Aufbau hinreichend sicher gestellt ist, wird die Lehre von der Harngiftigkeit stets auf einem unbefriedigenden Standpunkt stehen bleiben und den letzten Beweis, den vollgiltigsten, schuldig bleiben müssen. Die Thatsache das die Giftigkeit des Harns nach Entfernung der Kalisalze zwar immer noch vorhanden ist, aber doch eine sehr wesentliche Einbusse an Intensität erlitten hat, sichert zwar den specifischen Harngiften die Berechtigung ihrer etwaigen Existenz, zeigt aber gleichzeitig, dass ihr Thätigkeitsbezirk nur eine ziemlich beschränkte Ausdehnung einnehmen kann. Wir müssen jedoch auch mit der Möglich-

keit rechnen, dass das cirkulirende Körpergift und das im Harn und in den übrigen Sekreten und Exkreten ausgeschiedene, uns allein zugängliche Gift durchaus nicht qualitativ und noch weniger quantitativ identisch sein müssen. Sehen wir ja doch an vielen anderen Beispielen, dass der Organismus stets bestrebt ist das ihm von aussen zugeführte toxische Medium in eine weniger wirksame Form überzuführen, durch Oxydation, Ausscheidung als Aetherschwefelsäure, Glykuronsäure, Sulfocyan etc. So giebt uns auch vielleicht die toxische Prüfung des Urins nur einen ungewissen Aufschluss über die Grösse der physiologischen Giftumsetzung in Körper, der durchaus nicht hinreicht um bestimmte Schlüsse, besonders quantitativer Art, daraus zu folgern.

Diese Erwägung muss auch dazuführen die Giftigkeitsprüfung der Organe und ihrer Extrakte und des Blutserums im Anschluss an die Bestimmung der Harngiftigkeit auszuführen und letzteren sogar vorzuziehen. Die Ergebnisse der Harnüntersuchung können uns weniger interessiren, denn nicht das *ausgeschiedene,* sondern das im Körper *zurückgehaltene* Gift kann noch wirksam sein.

Von diesem Gesichtpunkt aus, muss auch die bisherige diagnostische und prognostische Bedeutung, die man der Harngiftigkeit beimass, in einem zweifelhaften Licht erscheinen. Ein Harn mit vermindeter Toxicität bedeutet noch keine Entgiftung des Körpers : man kann ihn als günstiges Zeichen auffassen, wenn man annimmt, dass auch die Giftproduktion in demselben Masse abgenommen hat. Er kann aber auch von ungünstiger Bedeutung sein, sobald die Produktion keine Abnahme erfahren hat; dann ist ein Theil des Giftes im Körper zurückgehalten worden. Nicht die absolute Grösse des urotoxischen Coefficienten, sondern seine Verhältnis zur Giftproduktion, können für das Urtheil massgebend sein. Die *Differenz zwischen Gifterzeugung und Giftabgabe,* kann allein für Diagnose und Prognose als bestimmender Faktor in Betracht kommen.

Zum Schluss sollten hier nicht unerwähnt bleiben die Versuche welche durch DECROLY, RONSSE, MASOIN und MORISHIMA in HEYMANS' Laboratorium ausgeführt worden, nach denen bei intravenöser Injektion der verschiedensten Gifte (Diphterietoxin, Tetanin, Schlangengift, Nitrile, Arsenik) mindestens die letale Dosis fast momentan aus dem Blute verschwindet und durch die Gewebselemente fixiert wird, während das Blut selbst jeder Giftigkeit entbehrt. Von einer Entgiftung auf dem Wege der Giftausscheidung mit dem Harn kann also wohl nicht die Rede sein.

Elberfeld, Januar 1901.

Aus dem Institute für Pharmakologie u. physiol. Chemie zu Rostock
(Dir. Prof. R. Kobert).

Ein Beitrag zur experimentellen Erforschung der Wirkung und des physiologisch-chemischen Verhaltens der Oxalsäure und ihres neutralen Natriumsalzes.

von

EDUARD FRHR. von VIETINGHOFF-SCHEEL
aus Estland.

(Hierzu eine Doppeltafel in Farbendruck.)

Die experimentelle Erforschung der Oxalsäure reicht bis ins zweite Jahrzehnt des eben verflossenen Jahrhunderts zurück.

Nachdem 1814 und 1815 die ersten in England vorgekommenen Fälle von Vergiftung durch Oxalsäure beschrieben worden waren und Veranlassung zu litterarischer Diskussion gegeben hatten, nahm ein englischer Forscher Thomson (245)(1) im Jahre 1816 die ersten Tierversuche mit dieser 40 Jahre vordem von Scheele (2) zuerst dargestellten Säure vor. Der Erfolg dieser ersten Experimentalarbeit über die Oxalsäure war bescheiden; Verfasser konstatierte bloss ihre Aetzwirkung auf die Magenschleimhaut und ein Uebergehen des Blutes in saure Reaktion durch

(1) Die neben einem Autorennamen in Klammern stehenden Zahlen verweisen auf das Litteraturverzeichnis am Ende der Arbeit.

(2) 3 Jahre vor Scheele hatte Savary eine stark verunreinigte Oxalsäure dargestellt (1773).



dieselbe. Diese Ansicht, welche damals auch von andern medizinischen Forschern geteilt wurde, schien jedoch, nachdem die Zahl der Vergiftungen von Menschen durch Oxalsäure sich gemehrt hatte, nicht mehr zu stimmen und gab die Anregung zu neuen Versuchen, welche 1823 von CHRISTISON und COINDET (61) vorgenommen wurden und in einer Arbeit niedergelegt worden sind, die als eine der besten in der ganzen Oxalsäurelitteratur noch heute gelten kann. Nach diesem so glänzenden Anfang ist aber die Forschung über Oxalsäure nur langsam fortgeschritten. In den Jahren 1845—56 ruhte sie sogar ganz.

Nach dem Auftreten der *Onsumschen Theorie* (vgl. pag. 249), von M. CYON (65), einem Schüler HERMANN's 1866 verworfen, durch ALMEN's Versuche 1868 gestützt, begegnen wir in den 70er Jahren gründlichen Untersuchungen. Zu erwähnen sind die Experimentalarbeiten von RABUTEAU (201) 1874, UPPMANN (247) 1877, besonders aber die im Jahre 1879 unabhängig von einander erschienenen Arbeiten von KOBERT und KÜSSNER (133) in Halle und ROBERT KOCH (134) in Dorpat. Die Resultate der beiden letztgenannten Arbeiten stimmen, wie P. KROHL (137) in der Einleitung seiner unter Prof. KOBERT gearbeiteten Dissertation näher ausführt, zum grossen Teil überein.

Im Vorstehenden sind die wichtigsten ältern Experimentalarbeiten nur kurz erwähnt. Eine eingehendere historische Übersicht der älteren Oxalsäurelitteratur findet sich bei KOBERT und KÜSSNER. Ebenso möchte ich auf ein näheres Eingehen der recht zahlreichen Oxalsäure-Arbeiten aus den letzten zwei Jahrzehnten an einleitender Stelle verzichten. Namentlich angeführt finden sie sich sämmtlich in meinem Litteraturverzeichniss und weiter unten werde ich noch häufig Gelegenheit haben, die eine oder andere von ihnen zu citieren oder näher auf den Inhalt einzugehen.

Trotz der sehr umfangreichen schon vorhandenen Litteratur wird an dem Ausbau der Oxalsäure-Frage unablässig weiter gearbeitet. Allein die im letzten Jahre erschienenen Arbeiten von SALKOWSKI u. A. beweisen, dass das Interesse für die toxikologisch, physiologisch-chemisch und pharmakologisch gleich wichtige Säure und ihre zahlreichen Derivate rege ist.

Und das hat gewiss sehr seine Berechtigung, denn unsere Kenntniss der Oxalsäure lässt noch viel zu wünschen übrig. Ich erinnere nur an die Aussprüche zweier hervorragender Autoren :

KUNKEL sagt in seinem 1899 erschienenen Handbuch der Toxikologie (13) : « *Eine einheitliche Erklärung der Oxalsäurewirkung ist zur Zeit nicht*

zu geben, » und nach Prof. SALKOWSKI, « *ist die Entstehung und Ausscheidung der Oxalsäure im Körper noch sehr in Dunkel gehüllt* ».

Nach diesen allgemein einleitenden Worten wende ich mich meinen eigenen Versuchen zu. Bei denselben dienten mir *Frösche, Kröten, Schildkröten, Kaninchen, Igel, Meerschweinchen, Hunde, Mäuse* und *Schnecken* als Versuchstiere. Dieselben wurden akut oder chronisch meist subkutan vergiftet. Ihr Blut und ihre inneren Organe wurden, wie in jedem einzelnen Falle näher beschrieben, stets einer sorgfältigen mikroskopischen Untersuchung unterzogen, wobei das Augenmerk besonders auf das Vorhandensein von Calciumoxalat-Krystallen gerichtet war.

In einer als « Gerinnungsversuche » bezeichneten Versuchsreihe beabsichtigte ich festzustellen, in wieweit das Gerinnen von Blut, Milch und einigen Milcheiweisspräparaten, ferner das Erstarren von gelöster Gelatine, Agar, die Coagulation von Fruchtsaft durch oxalsaures Natrium beeinflusst wird.

Desgleichen ist die Gärungsfähigkeit der Hefe nach Zusatz von Natr. oxal. nachgeprüft worden, ebenso welchen Einfluss die Oxalsäure auf das Wachstum höherer Pflanzen ausübt, und wie sich niedere Mikroorganismen zu ihr verhalten.

Für die Mehrzahl meiner Versuche verwandte ich das *neutrale oxalsaure Natrium* in 1,5 — 2 % Lösungen, welche ich mir selbst herstellte und deren Neutralität ich jedesmal sorgfältig prüfte. Die Thatsache, auf welche SÖRENSON (234) aufmerksam macht, nämlich, dass Lösungen von neutralem oxalsaurem Natrium beim Eindunsten oder Kochen ihre Neutralität verlieren, habe ich bestätigt gefunden und daher jedesmal die fertige Lösung noch mit Oxalsäure nachneutralisieren müssen. Die freie Säure wurde nur in vereinzelten Fällen zur subkutanen Injektion benutzt.

Während ich die Versuche ausführte, beschäftigte mich vielfach die Oxalsäure-Litteratur, da ich bemüht war jede mir zugängliche Arbeit, die etwas über Oxalsäure enthielt, zu berücksichtigen. Es war mitunter recht schwierig und zeitraubend die zahlreichen, auf den verschiedenen Gebieten zerstreuten und über mehr als ein Jahrhundert sich erstreckenden Arbeiten über Oxalsäure zu sammeln oder wenigstens richtige Citate aufzufinden.

Die Litteratur ist am Schluss in Form eines *alphabetischen Autorenverzeichnisses* der Arbeit beigefügt.

Dasselbe erhebt, obwohl mit Sorgfalt zusammengestellt keinerlei Ansprüche auf Vollständigkeit. Da aber, soviel mir bekannt, die Oxalsäure-Litteratur, in Sonderheit die der letzten 20 Jahre, kompilatorisch noch

nirgends verzeichnet steht, wird das Register als Hilfsmittel für die Orientierung vielleicht von Nutzen sein. Die Arbeiten über *Oxalurie* und *Vergiftungen* von Menschen durch Oxalsäure haben gleichfalls Berücksichtigung gefunden(1).

Soweit solches anging, ist ein kurzer Hinweis auf den Inhalt oder die Ergebnisse bei jeder Arbeit vermerkt. Arbeiten, deren Inhalt ich persönlich durchlesen konnte, sind mit einem * versehen(2).

Behufs leichterer Auffindung der citierten Arbeiten im Litteraturverzeichniss sind vor die Autorennamen fortlaufende Nummern gesetzt worden. Das Register beginnt mit dem Aufzählen der benutzten Hand- und Lehrbücher (N° 1—27).

Charakteristische *mikroskopische Bilder von Oxalatkrystallen*, deren ich eine ganze Reihe erhalten, habe ich mit Hilfe des Leitz'schen Zeichenoculars gezeichnet und die Zeichnungen unter Anwendung von Tusche und Aquarellfarben möglichst naturgetreu zu gestalten versucht. Eine besondere Sorgfalt verwandte ich beim Zeichnen auf die Form und die Anordnnng der Krystalle(3).

Forscht man nach den Zeichnungen in der Oxalsäurelitteratur, so finden sich, abgesehen von den Bildern in den Lehrbüchern und Kompendien, die nur im Allgemeinen über das Aussehen der Calciumoxalat-Krystalle Aufschluss geben, und meist bloss die im Harn auftretenden Formen berücksichtigen, diese Krystalle genau in der Weise, wie der mikroskopische Befund der Organe von durch Oxalsäure vergifteten Menschen oder Tieren sie uns vorführt, nur in wenigen Arbeiten abgebildet. Einige Tafeln des LESSER'schen Atlas der gerichtlichen Medizin enthalten Abbildungen von Oxalatkrystallen, so zeigt z. B. Tafel 7. Fig. 1. krystallinische und amorphe Niederschläge von oxalsaurem Kalk, entnommen aus dem Zwölffingerdarm eines durch Oxals. Kali vergifteten Individuums. Die Form dieser Krystalle sind rechteckige und spitzwinklige Stäbchen,

(1) Zum Schaden des Litteraturverzeichnisses ist mir die Benutzung eines wichtigen Werks, des « Index medicus » leider nicht möglich gewesen, da dasselbe in Rostock nicht zu erhalten war.

(2) Bei der grossen Mehrzahl der citierten Autoren sind Ort und Gewährsmann, denen das Citat entnommen, angegeben. Wo das nicht der Fall ist, habe ich die betreffende Arbeit aus Notizen kennen gelernt, die Herr Prof. KOBERT mir in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt hatte.

(3) Von den mikroskopischen Zeichnungen konnte nur ein Teil und zwar die kleinere Hälfte der von mir nach der Natur gezeichneten Abbildungen mit in die Arbeit aufgenommen werden (vgl. Erklärung der Abbildungen).



einzeln oder zu 2 und mehr über einander gelegt. Die Konturen scharf, regelmässig oder auch gezackt(1).

Tafel 8 zeigt in Fig. 1 die gruppenweise Anordnung solcher Krystalle, ähnlich wie ich sie in der Niere eines chronisch vergifteten Kaninchens gefunden.

In dem Atlas-Text, pag. 45, spricht sich Verfasser über die Form der Oxalat-Krystalle mit folgenden Worten aus : « Infarkte von Oxals. Kalk makroskopisch erkennbar; die Briefkouvert-Form im ganzen selten. Mehr die klino-rhombische Form, schiefe rhombische Säulen, Wetzsteinformen, Doppelkugeln, Dumbbells, amorphe punktförmige Gebilde. »

Alle diese Formen finden sich auch in den von mir angefertigten Präparaten.

Eine Form, welche LESSER nicht besonders erwähnt und welche mir nur selten begegnet ist (im Harnsediment vom Meerschweinchen und Knochenmark vom Frosch) ist bei SCHÄFER, Textbook of Physiology (vgl. Fig. auf pag. 615) zu finden. Est ist dies die Ovoidform anscheinend mit Kern; sie erinnert in ihrer äussern Gestalt an die roten Blutkörperchen des Frosches(2).

Auch FESER und FRIEDBERGER (85) erwähnen diese Form als ellipsoide mit länglichem neutralem Kern. Sie fanden sie im Harn gesunder und kranker Pferde; bei den letzteren in grösserer Menge. Die Arbeit dieser beiden Autoren, welche auch Abbildungen von Calciumoxalatkrystallen im Pferdeharn enthält, habe ich im Original leider nicht erhalten können, doch finden sich die von ihnen beobachteten Krystallformen in MALY's Jahresberichten der Tierchemie(3) nachgezeichnet. Es sind ausser der bereits erwähnten Form quadratische Prismen mit pyramidalen Endflächen, wie ich sie z. B. im Knochenmark des Frosches vielfach gefunden, diverse Oktaederformen, Doppelkugeln, Dumbbells, Sanduhrformen,

(1) Ein ähnliches mikroskopisches Präparat habe ich bei STRASSMANN (27) abgebildet gefunden. Es stellt allem Anschein nach Duodenumschleimhaut dar, in welcher Krystalle von oxalsaurem Kalk sichtbar sind.

(2) Nach FÜRBRINGER (91) ist diese « ovale Scheibe mit sphäroider Grube » derselbe Krystall, den wir in Bisquitform zu sehen bekommen. Seine zwei gegenüberliegenden runden oder ovalen Aushöhlungen zeigen sich uns, je nachdem wie er zu liegen kommt, entweder im Profil (Geigen-, Sanduhr-, Dumbbellformen) oder decken sich in Form eines Kreises. Gelingt es einen solchen Krystall, nachdem man ihn unterm Mikroskop eingestellt, durch leichtes Berühren des Deckgläschens ins Rollen zu bringen, so kann man die beiden Formen an ihm abwechselnd wahrnehmen.

(3) Bd. 4, pag. 231, 232.



Kugeln mit Kern und radiärer Streifung u. A. Die einzelnen Kugeln sind mir als deutliche Krystallgebilde im Meerschweinchenharn begegnet, doch habe ich von einer radiären Streifung bei ihnen nichts wahrnehmen können. Die Krystallisationsform des Calciumoxalats, die man beim Auflösen von Harnsteinen erhält, ist von HINDESS (116) in den Abbildungen seiner unter Prof. KOBERT entstandenen Arbeit (Taf. B) skizziert worden. Diese Skizze veranschaulicht, in wie mannigfaltiger Weise der oxalsaure Kalk krystallisiert und konstatiert man mit Interesse, dass alle diese Formen bei Oxalsäurevergiftung auch im Organismus gebildet werden und entweder in den Organen, wie Niere etc., aufgefunden werden oder im Harn zur Ausscheidung gelangen.

Ein mikroskopisches Bild der Kaninchenniere findet sich bei FRÄNKEL (88). Es ist ein Schnitt durch die Rinde und die angrenzenden Partieen der Marksubstanz bei schwacher Vergrösserung gezeichnet. Dem Verfasser war es vorwiegend darum zu thun, die Lokalisation der Krystalle, in der Niere darzustellen; wir finden die gewundenen Kanälchen als Hauptsitz der Krystalle. Es stimmt dieser Befund mit den Angaben von KOBERT und KÜSSNER (p. 328 ihrer Arbeit) und andern Autoren wie MÜRSET (165), NEUBERGER (173) etc. überein.

Aus Nierenschnitten meiner chronisch vergifteten Versuchstiere (Kaninchen, Igel, Meerschweinchen) ist das Gleiche ersichtlich.

Mit diesen wenigen Mitteilungen wären die in der Litteratur aufgefundenen mikroskopischen Bilder von Krystallen, welche die Oxalsäure mit dem Kalk der Körpersäfte bildet, erschöpft, und wenn mir auch trotz eifrigen Suchens vielleicht einiges entgangen ist, was hierher gehört, so bleibt die Zahl immerhin sehr gering. Ungleich häufiger sind die Calciumoxalatkrystalle des Harns abgebildet worden. Ausser den bereits erwähnten bei FESER und FRIEDBERGER (85) gezeichneten Pferdeharnoxalaten giebt es eine ganze Reihe von Arbeiten und Werken, die neben einer ausführlichen Beschreibung auch Bilder liefern. So hat schon BENEKE (45) sich eingehend mit der Erscheinungsform der im menschlichen Harn auftretenden Krystalle von oxalsaurem Kalk beschäftigt und sie abgebildet (1).

Bei allen diesen bildlichen Darstellungen handelt es sich um die erwähnten Formen und spielt das quadratische Oktaeder, als der im Harn am häufigsten vorkommende und am meisten charakterisierte Oxalsäure-

(1) Aus derselben Zeit stammt eine ausführliche Beschreibung der Krystalle im Harn von zwei französischen Forschern ROBIN und VERDEIL (Traité de chimie anatomique, Paris, 1853), cit. nach FÜRBRINGER (91).



krystall eine wichtige Rolle. Eine bemerkenswerte krystallographische Ergänzung lieferte FÜRBRINGER (91) durch richtige Gruppierung der Calciumoxalatkrystalle des Harnsediments.

Seine beigefügte Tafel, auf der eine grosse Anzahl von Krystallen in sehr übersichtlicher Weise schematisch gezeichnet ist, erläutert bildlich den Beweis, dass man zwei Hauptgruppen der Krystallform zu unterscheiden hat: die dem tetragonalen System angehörenden Krystalle, welche zahlreiche Varianten aufweisen und die sphäroiden Formen mit ihren Derivaten.

Experimenteller Teil.

I. — TIERVERSUCHE.

Meine Tierversuche wurden mit der subkutanen Vergiftung von *Winterfröschen* der Spezies *Rana esculenta* eröffnet. In Versuch 1—8 ist die subkutane Vergiftung akut durchgeführt worden. Die Menge des verabreichten Giftes betrug 0,015—0,03 c.c. pro Individuum von 25—50 gr. Als tötliche Durchschnittsdosis für den Mittelfrosch ist nach meiner Erfahrung 0,02 gr. neutr. oxals. Natr. anzusehen.

ROB. KOCH giebt die letale Dosis etwas niedriger an (0,012 gr.), benutzte aber zu seinen Versuchen eine Lösung von stärkerer Konzentration (2,5 %), was nicht ohne Einfluss auf die Giftwirkung sein mag(1).

In den mikroskopischen Präparaten, welche vorwiegend vom Blut, Magendarmkanal, Knochenmark, sowie Leber, Milz, Niere jedesmal angefertigt wurden, fanden sich *in Essigsäure unlösliche Krystalle*, meist in Form von Stäbchen und ausgezogenen Plättchen, fast ohne Ausnahme.

In vielen Fällen waren sie nicht zahlreich. *In grösserer Anzahl und besonders schön ausgebildet konnten sie im Knochenmarke von mit 3 % freier Säure vergifteten Fröschen* (Versuch 9 und 10) *nachgewiesen werden.* Während in dem einen Falle langgezogene *Plättchen* mit zugespitzten oder eingekerbten Enden, vielfach über einander gelagert oder zu einem zierlichen *Sternchen* gruppiert die Mehrzahl der Krystalle bilden, prävaliert in Versuch 10 die *Hantelform.*

Die sehr akut eingeleitete subkutane Vergiftung mit freier Säure (Vers. 11) lieferte ungenügende Krystallbilder, dagegen konnten bei chronisch mit freier Säure und dem neutr. Natronsalz abwechselnd vergifteten Fröschen (Vers. 12 u. 13) *Krystalle in sehr beträchtlicher Anzahl im Knochenmark und in der Niere* aufgefunden werden. Beiläufig sei hier eine eigentümliche Erscheinung erwähnt. Nach Ansäuerung eines Knochen-

(1) Wahrscheinlich handelt es sich bei den KOCH'schen Versuchen auch um eine andere Froschart, die in Dorpat und Umgegend häufige Rana temporaria (fusca).



markpräparates (Vers. 12) mit 10 % Essigsäure wurden unter den vielfachen Stäbchen und Plättchen auch deutlich ausgebildete *Quadratoktaeder* sichtbar, was vorher nicht der Fall gewesen war, auch bei den andern von demselben Knochenmark angefertigten Präparaten nicht konstatiert werden konnte.

Leider hat sich bei späteren Versuchen dasselbe nicht wiederholt, so dass die Erscheinung nicht nur auf den Einfluss der Essigsäure zurückgeführt werden kann und der Vorgang für mich unerklärlich geblieben ist. Zum Erhalten gelungener Krystall-Bilder bei Tierexperimenten ist nach meiner Erfahrung die chronische Vergiftung, bei der eine allmähliche Resorption des Giftes stattfindet, der akuten bei weitem vorzuziehen(1).

Die akute Vergiftung führt auch zum Ziele, jedoch sind die mikroskopischen Bilder wenig charakteristisch. Dazu ist das Aufsuchen der spärlich vorhandenen Krystalle unter dem Mikroskop mühsam und zeitraubend.

In Versuch 14—21, als Kontrolle für die ersten 13 Versuche angestellt, wurden normale Frösche getötet und seziert. Dabei stellte sich heraus, dass *beim Frosch Oxalatkrystalle im Blut und Magendarmkanal auch normaler Weise sich finden können*, wenn die Präparate erst nach der Tötung angefertigt und nach Zusatz von Balsam untersucht werden. Diese Krystallausscheidung, welche wahrscheinlich erst postmortal zu Stande kommt, wurde sowohl bei dem in der Stube überwinterten Frosch als auch bei dem im Juli eingefangenen beobachtet. Die Stäbchenkrystalle — nur solche konnte ich beobachten — finden sich freilich nur vereinzelt und sind erheblich kleiner als die vom vergifteten Frosch, heben sich aber mit grosser Deutlichkeit ab und daher ist eine Verwechslung ausgeschlossen. Essigsäure bringt sie *nicht* zum Verschwinden und vermag auch ihre Form nicht zu ändern, ebenso wenig Ammoniak.

In Versuch 22—24 dienten *Kröten* (Bufo cinerea) als Versuchstiere.

Die kleinen Exemplare derselben erscheinen mir weit weniger widerstandsfähig gegen das neutr. Natriumsalz der Oxalsäure als Frösche von derselben Grösse und liegt die letale Dosis für sie nach meiner Beobachtung jedenfalls unter 0,01 gr. pro Individuum. Im Übrigen zeigen die aus dem Blute und den Organen der Kröte entnommenen Präparate in mikrokrystallographischer Hinsicht dasselbe Verhalten wie analoge Präparate vom Frosch. *Krystalle in Form von regelmässigen und konkaven Stäbchen finden sich im Blut, Knochenmark, Magendarmkanal, in der Milz, etc. der vergifteten Kröten; jedoch erwiesen sich auch die normalen Kröten ganz wie die Frösche nicht frei von Oxalatkrystallen.*

(1) Vgl. KOBERT und KÜSSNER (133), p. 239.



Es folgen die Versuchsprotokolle, welche auf das eben Mitgeteilte sich beziehen :

Versuch 1.

Frosch. — 8. V. 1 h. nachmittags erhält ein mittelgrosser Frosch 1 c.c. einer 1,5 % neutr. Lösung von oxalsaurem Natr. subkutan.

3 h. nachm. Frosch tot (Reaktion auf elektr. Strom schwach).

Das Blut enthält unverkennbare Oxalatkrystalle in regelmässiger und konkaver Stäbchenform. Im Darmkanal keine Krystalle. Zahlreiche Darmschmarotzer (Balantidium coli in 2 Exemplaren).

Versuch 2.

Frosch. — 8. V. 5 h. 20' nachm. werden einem grossen Frosch 2 c.c. neutral. oxals. Natr. subcutan injiziert.

6 h. Frosch im Verenden. Das blossgelegte Herz kontrahirt sich 12—13 mal in der Minute. Injektion von 1 c.c. Chlorcalciumlösung behufs Prüfung der antidotarischen Wirkung des Kalks, welche letztere auch prompt eintritt. Atmung und willkürliche Bewegung der Extremitäten beginnen von neuem.

8 h. Herzkontraktionen haben aufgehört. Tod. Mikroskopischer Befund : Krystalle finden sich vereinzelt auch im Magendarmkanal und Knochenmark. Im Blut die bereits beobachteten Krystalle, auch in Kreuzform angeordnet.

Versuch 3.

Frosch. — 8. V. 1 h. nachm. grosser Frosch. Injektion von 1 c.c. neutral. oxals. Natr. (1,5 %) subkutan. Verläuft wirkungslos.

9. V. 6 h. 10' nachm. 1 c.c. derselben Lösung, unter die Haut gespritzt, bewirkt alsbald Parese.

7 h. Reflexe unvollkommen. Allmähliche Abnahme der Herztätigkeit am freigelegten Herzen beobachtet. — 8 h. 30' tot(1).

Versuch 4.

Frosch. — 10. V. erhielt ein kleiner Frosch 4 h. nachm. 1 c.c. Natr. oxal. Lösung subkutan. Alsbald fortschreitende Parese.

5 h. Tod.

Sektion : mikroskop. Präparate von Magen, Darmkanal und Kloake. Die Schleimhaut wie bei den 3 ersten Versuchen geschabt und auf die Objekträger fein verteilt, enthält eine grössere Zahl von Krystallen (Stäbchen, auch zu einer Druse gruppiert). Im Herzblut und Knochenmark vereinzelte Krystalle.

Versuch 5.

Frosch. — 11. V. 4 h. nachm. subkutane Einspritzung von 1 c.c. Natr. oxal. Die Intoxicationssymptome treten sofort ein. Antidotarisch wird 0,5 c.c. von der 1 % Chlorcalciumlösung subkutan appliziert, was zur Folge hat, dass der Frosch sich erholt und 7 h. morg. des 12. V. ganz munter ist.

(1) Wo ich den Sektionsbefund nicht besonders erwähne, bietet derselbe makroskopisch und mikroskopisch nichts Bemerkenswertes; auch weicht er in mikrokrystallographischer Hinsicht von den mitgeteilten Beobachtungen nicht ab.



15. V. 12 h. mittags erhält der Frosch 0,8 c.c. Natr. oxals. Lösung und stirbt im Verlauf von 1 Stunde.

Versuch 6.

Frosch. — Kleiner Frosch erhält den 13. V. 4 h. 30' 1 c.c. Wirkung nach 1/2 Stunde. Tod 5 h. 30'.

Versuch 7.

Frosch. — 15. V. 4 h. nachm. mittelgrosser Frosch erhält 1 c.c. Natr. oxal. injiziert. Das um 5 h. verabfolgte Antidot (0,5 c.c. Chloralciumlösung 1 %) erweist sich als nicht genügend wirksam, um den Frosch wieder ganz zu beleben.

16. V. 7 h. morg. wird der Frosch tot gefunden. In der geschabten Magenschleimhaut einige Krystalle.

Versuch 8.

Frosch. — 17. V. ziemlich kleiner Frosch erhält 4 h. nachm. 1,5 c.c. Natr. oxal. subkutan.

4 h. 30' toxische Wirkung zeigt sich durch fibrilläre Zuckungen am Abdomen und den oberen Extremitäten.

5 h. 20' Tod unter langsamer Abnahme des Herzschlages.

Mikroskop. Präparate von der Milz enthalten unverkennbar die im Blut und Magendarmkanal bisher gefundenen Krystalle.

Versuch 9.

Frosch. — 13. VI. 3 h. 55' nachm. wird einem mittelgrossen Frosch 0,5 c.c. einer 3 % Oxalsäurelösung unter die Haut gespritzt.

5 h. 10' 1 c.c. derselben Lösung.

6 h. 10' 1 c.c. » »

6 h. 45' Tod. 7 h. Sektion.

Untersucht werden : Blut, Magendarmkanal, Milz, Knochenmark. Letzteres giebt — aus dem Unterschenkel entnommen und auf die Objektträger möglichst fein verteilt — ein wohlgelungenes mikroskopisches Bild, welches sehr zahlreiche Krystalle zwischen dem Pigment eingelagert aufweist (Fig. 2).

Versuch 10.

Frosch. — 15. VI. 5 h. nachm. erhält ein grosser Frosch 0,5 c.c. 3 % Oxalsäure lösung subkutan. Bleibt gesund.

16. VI. 10 h. 50' morg. Injektion von 1 c.c. derselben Lösung.

7 h. 30' abends Tod.

Sektion und Anfertigung von mikroskop. Präparaten. Besonders zahlreich und schön ausgebildet sind die Krystalle im Knochenmark. Diesesmal haben die Krystalle vorwiegend die beim Frosch von mir noch nicht beobachtete Hantelform.

Versuch 11.

Frosch. — 18. VI. 5 h. 15' nachm. bekommt ein mittelgrosser Frosch eine Injection von 2 c.c. freier 3 % Oxalsäurelösung. Sofortige Wirkung. 5 h. 35' nachm. Tod.

Oxalatkrystallbildung spärlich wohl wegen des sehr rasch eingetretenen Exitus.



Versuch 12.

Frosch. — 26. VI. 4 h. 45′ nachm. Beginn einer chronischen subkutanen Vergiftung bei einem Frosch. Injektion von 0,25 c.c. der 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

27. VI. 4 h. nachm. 0,25 c.c. der 3 % Oxalsäurelösung.

28. VI. 3 h. 40′ nachm. 0,3 c.c. der 1.5 % Natr. oxal. Lösung.

29. VI. 5 h. 25′ » 0,3 c.c. der 3 % Oxalsäurelösung.

30. VI. 1 h. 30′ » 0,25 c.c. der 3 % Oxalsäurelösung.

1. VII. 1 h. » 0,25 c.c. der 3 % Oxalsäurelösung.

2. VII. 5 h. 15′ » 0,3 c.c. der 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

3. VII. 7 h. morgens wird der Frosch tot gefunden. Organe enthalten zahlreiche Oxalatkrystalle, besonders schöne Bilder geben die Nieren und das Knochenmark. Krystallform : Stäbchen einzeln und zu Drusen angeordnet.

Versuch 13.

Frosch. — 19. VII. 8 h. 15′ morgens erhält ein mittelgrosser Frosch 0,2 c.c. freier 3 % Oxalsäurelösung subkutan.

20. VII. 9 h. 10′ morgens 0,25 c.c. der 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

22. VII. 1 h. mittags 0,3 c.c. freier 3 % Oxalsäurelösung.

23. VII. 7 h. nachm. 0,4 c.c. der 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

24. VII. 6 h. » 0,45 c.c. freier 3 % Oxalsäurelösung.

25. VII. 7 h. morg. Frosch tot gefunden.

Mikroskop. Präparate der Niere, Leber, Milz, vom Blut und Knochenmark werden angefertigt. Die Niere enthält zahllose Krystalle in jeglicher bisher beobachteten Form, ausgenommen Quadratoktaeder. Im Knochenmark : vereinzelte Krystalle von ovoider Form mit Kern.

Versuch 14.

Normaler Frosch. — 15. V. wird ein normaler Frosch aus dem Wintervorrat des Instituts getötet und seziert.

Anfertigung von Präparaten aus dem Blut, Magendarmkanal, Knochenmark und mikrosk. Untersuchung derselben. Im Blut finden sich deutliche Oxalatkrystalle in Stäbchenform (Fig. 1).

Versuch 15.

Normaler Frosch. — 16. V. 5 h. Tötung und Sektion eines normalen Frosches. Im Blut finden sich wiederum unverkennbare Oxalatkrystalle.

Versuch 16.

Normaler Frosch. — 17. V. 5 h. kleiner Frosch getötet und seziert. Diesmal finden sich in der geschabten und auf die Objektträger sorgfältig verteilten Darmschleimhaut kleine aber schön ausgebildete Krystalle in Stäbchenform und zwar in jedem beliebigen Gesichtsfelde mehrere.

Versuch 17.

Normaler Frosch. — 18. V. 4 h. Frosch getötet und seziert.

Die mikroskop. Untersuchung der angefertigten Präparate bestätigt den in Versuch 14—16 mitgeteilten Befund.



Versuch 18.

Normaler Frosch. — 13. VI. 7 h. nachm. normaler Frosch getötet. Sektion. Anfertigung von Präparaten : Darm, Magen, Niere, Milz, Herzblut. Krystalle vorwiegend im Darm.

Versuch 19.

Normaler Frosch. — 18. VI. 5 h. 30′ nachm. mittelgrosser normaler Frosch getötet und seziert. Untersuchung des Darms auf Krystalle positiv.

Versuch 20.

Normaler Frosch. — 6. VII. 5 h. nachm. Tötung und Sektion eines mittelgrossen normalen Sommerfrosches. Anfertigung von Präparaten : Blut, Leber, Milz, Magen, Darm, Nieren, Knockenmark, Galle. Krystalle finden sich vereinzelt (besonders in Blut und Darm) und werden entsprechend den frühern Beobachtungen durch Zusatz von Essigsäure weder zerstört noch in der Form verändert.

Versuch 21.

Normaler Frosch. — 30. VII. 10 h. morgens ziemlich grosser normaler Sommerfrosch getötet und seziert.

Blut, Knochenmark, Magen-Darmkanal, Leber, Milz, Niere werden mikroskopisch untersucht. Es finden sich die bei den normalen Winterfröschen vielfach beobachteten Krystalle.

Versuch 22.

Kröte. — 11. VI. 11 h. 20′ vorm. erhält eine kleine Kröte 1 c.c. 1,5 % neutr. oxals. Natronlösung unter die Haut gespritzt. Um 1 h. ist das Tier tot. Sektion. Im Herzblut Krystalle (grosse konkav geformte Stäbchen und ausgezogene Plättchen ziemlich zahlreich).

In den andern Organen wie Magen, Darm, Milz und im Knochenmark Krystallbildung gering.

Versuch 23.

Kröte. — 11. VII. 3 h. 30′ nachm. Kleine Kröte. Injektion von 0,2 c.c. neutr. 1,5 % Natr. oxal. Lösung subkutan.

13. VII. 11 h. vorm. 0,25 c.c. neutr. 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

3 h. 30′ Kröte tot gefunden und seziert.

Anfertigung von mikroskop. Präparaten aus dem Blut, Magen, Darm, Knochenmark, der Leber, Galle, Niere.

Mikroskop. Befund identisch mit dem in Versuch 22.

Versuch 24.

Normale Kröte. — 25. VI. 5 h. 20′ nachm. Tötung und Sektion einer mittelgrossen normalen Kröte.

Mikroskop. Untersuchung von Blut etc. Der Befund bei der normalen Kröte in Bezug auf kleine stäbchenförmige Oxalatkrystalle ist dem beim normalen Frosch analog.

Ich fahre hier mit einigen weiteren Protokollen fort, die sich auf die von mir untersuchten Hühner beziehen und deren Besprechung später erfolgt.

Versuch 25.

Huhn (Gewicht 2520 gr.). — Vom 19. April bis zum 17 Juli 1900 wird das Huhn mit Pillen zu 0,05 neutr. oxalsaur. Natr. mit leicht löslichem Vehikel, welche ihm in den



Schnabel eingeführt werden, gefüttert. Begonnen wurde mit 1 Pille pro dos. Die Anzahl der Pillen allmählich auf 50 pro dos. gesteigert (17. VII).

Im April, Mai und Juni tägliche Pillenfütterung bei sonst gewöhnlicher stets sich gleich bleibender Nahrung (1).

Im April die Zahl der Pillen von 1 auf 5 pro dos. gesteigert, im Mai von 5 auf 12 und im Juni von 13 auf 21. Im Juli wurde mit der Fütterung wiederholt ausgesetzt, einmal wegen Erbrechen nach Einführung von 40 Pillen. Im übrigen vertrug das Huhn die Pillen bis zuletzt gut.

Die Zahl der verfütterten Pillen betrug :

Im April	39	Pillen	=	1,95	gr.	neutr.	oxals.	Natr.
» Mai	275	»	=	13,75	»	»	»	»
» Juni	506	»	=	25,30	»	»	»	»
» Juli	290	»	=	14,50	»	»	»	»
In Summa :	1110	Pillen	=	55,50	gr.	»	»	»

Die grösste auf einmal verabfolgte Dosis : 50 Pillen = 2,50 neutr. oxals. Natr.

Vom 18. VII. an wurde mit der Fütterung aufgehört und am 21. VII. das Huhn, welches sich bis dahin ganz wohl befunden, getötet.

Das in Lösung von Natr. oxal. aufgefangene Blut gerinnt nicht. Seit Beginn der Fütterung hat das Huhn um nahezu 800,0 gr. an Gewicht abgenommen.

Sektion : Makroskopisch bis auf eine ikterisch gelb verfärbte Leber Alles normal.

In den mikroskopischen Präparaten von Blut, Galle, Knochenmark, Milz, Leber, Pankreas, Kropf, Vormagen, Magen, Duodenum, Dünndarm, Blinddarm, Dickdarm, Kloake, Eileiter lassen sich keine Oxalatkrystalle nachweisen; in der frischen Niere dagegen finden sie sich zahlreich, desgleichen in den später angefertigten Nierenschnitten. Die krystallinischen Drusengebilde der Niere erinnern an die in den Nierenpräparaten von der Schildkröte beobachtete Krystallform (Fig. 3). Während die in frischem Zustande untersuchte Leber keine Krystalle aufwies, können in den Leberschnitten kleine zum Teil ungeformte Krystallmassen entdeckt werden, jedoch nur in einigen wenigen Bezirken des Organs.

Versuch 26.

Huhn (Gewicht 1920 gr.). — Fütterung mit Pillen à 0.05 neutr. Oxals. Natr. vom 19 April bis zum 17 Juli 1900 in derselben Weise wie es bei dem Huhn in Versuch 25 geschah. Im Juli erhielt dieses Huhn etwas mehr Pillen als das erstere; ist während der ganzen Fütterungszeit stets gesund gewesen.

Letzte Fütterung gleichfalls den 17. VII. (50 Pillen pro dos.)

Die Zahl der verfütterten Pillen betrug :

Im April	39	Pillen	=	1,95	gr.	neutr.	oxals.	Natr.
» Mai	275	»	=	13,75	»	»	»	»
» Juni	506	»	=	25,30	»	»	»	»
» Juli	353	»	=	17,65	»	»	»	»
In Summa :	1173	Pillen	=	58,65	gr.	»	»	»

(1) Dieselbe bestand bei allen meinen Versuchshühnern aus Gerste und andern Getreidearten.



26. VII. 3 h. 45' nachm. subkutane Einspritzung von 5 c.c. der 1.5 % neutr. Natr. oxal. Lösung.

27. VII. 10 h. 45' morg. 8 c.c. der 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung.

28. VII. scheint das Huhn sich nicht wohl zu fühlen, sitzt melancholisch auf der Erde. Der Zustand bessert sich und

1. VIII. 11 h. 30' vorm. werden ihm 10 c.c. der Natr. oxal. Lösung unter die Haut gespritzt; es erscheint deprimiert danach und macht einen kranken Eindruck.

4. VIII. 10 h. 30' morg. 14 c.c. Lösung subkutan. 12 h. 30' Tod.

Sektion: Makroskopisch keine auffallenden Veränderungen. Die Leber hat die normale rötlich braune Farbe.

Mikroskopischer Befund: In der Leber. Galle und in allen Abschnitten des Darms keine Krystalle aufzufinden. Das frische Nierenpräparat enthält sehr zahlreiche und grosse Drusen. Im Nierenschnitt sind die Krystalle bei weitem nicht so dicht gesäet, ihre Drusen klein und ihr Sitz die gewundenen und gestreckten Harnkanälchen.

Aus den beiden eben mitgeteilten Versuchen (25 und 26) ist ersichtlich, dass *eine Vergiftung durch innerliche Eingabe von neutr. oxals. Natr. bei Hühnern nicht zu Stande kommt.* Trotz der grossen Menge des in 3 Monaten verabfolgten Giftes (50—60 gr. pro Huhn) und der sehr hohen Einzelgabe von 2,5 gr. waren an den Hühnern keinerlei Vergiftungserscheinungen zu bemerken; das einmal beobachtete Erbrechen bei dem einen Huhn ist nicht als solche aufzufassen, weil es auch bei normalem Futter vorkommen kann, wenn zu grosse Mengen auf einmal in den Kropf gelangen. Obgleich eine Vergiftung ernstlich angestrebt wurde, blieben die Hühner gesund und stimmt diese Erfahrung mit der von KROHL (137) mitgeteilten Thatsache überein, dass Vögel bei Vergiftungen mit Oxalsäure per os überhaupt nicht krank werden (1).

Dasselbe lässt sich nach KROHL auch vom *Oxamid,* einem Derivat oder richtiger Amidosubstitutionsprodukt der Oxalsäure, sagen.

Dagegen hat auch KROHL schon die Beobachtung gemacht, dass eine subkutane Vergiftung mit tötlichem Ausgang durch Oxalsäure und ihre Salze bei Vögeln sehr wohl möglich ist. Das Huhn in meinem Versuch bedurfte keiner sehr grossen Menge Gift dazu. 0,5 gr. in toto und 0,2 gr. pro Dosi genügten um das Tier zu töten; dabei konnte beobachtet werden, dass es sich nach jeder Einspritzung auch bevor die tötliche Dosis noch erreicht war, recht unbehaglich fühlte und Vergiftungserscheinungen zeigte. Somit scheint sich die subkutan applizierte toxische Oxalsäure-Dosis für das Huhn innerhalb derselben Grenzen zu bewegen wie beim

(1) Nachträglich habe ich die Beobachtung gemacht, dass oxals. Natr. in sehr grossen Dosen beim Huhn abführend wirken kann. Die Diarrhöe hält 2—3 Tage an, scheint aber nicht konstant vorzukommen.



Säugetier von entsprechendem Körpergewicht. Das ganz verschiedene Verhalten bei Vergiftungen per os bedarf dagegen einer Erklärung und berechtigt zu der Vermutung, dass entweder in den ersten Wegen der Hühner sich genügend Kalk findet, um alle Oxalsäure sofort in oxalsauren Kalk umzuwandeln und dadurch unresorbierbar und unschädlich zu machen oder dass im Magendarmkanal des Huhnes eine fermentative Zerlegung des oxals. Natr. stattfindet, wodurch die Giftwirkung für den Organismus anfgehoben wird.

Da in dem Kot der Tiere auch nach Eingabe von sehr grossen Dosen Krystalle von Calciumoxalat mit Hilfe des Mikroskops kein Mal sicher konstatiert werden konnten, schien es fast als ob die letztere Annahme die richtigere wäre. Um darüber volle Gewissheit zu erlangen genügte aber die mikroskopische Untersuchung allein nicht, es musste vielmehr eine solche auf chemischem Wege erfolgen. Zu diesem Behufe wurde ein Huhn in den Zwangsstall gesetzt und eine Portion seines normalen Kotes aufgefangen; darauf wurden 40 Pillen zu 0,05 gr. = 2,0 gr. neutr. oxals. Natr. an das Tier verfüttert und nun die in 3 Tagen angesammelten Exkremente in 2 Portionen nach der Methode von SALKOWSKI (218) untersucht. Dasselbe geschah mit den vorhin erwähnten normalen Faeces.

Nach beendigter Untersuchung war ein sehr erheblicher Unterschied zu bemerken : während der normale Kot ein klares Filtrat gab, hatte sich in den beiden nach der Vergiftung aufgefangenen Kotportionen ein reichlicher Niederschlag von oxalsaurem Kalk in amorphen und krystallinischen Massen ausgeschieden, dessen Oxalsäuregehalt quantitativ ungefähr der eingeführten Menge an Natr. oxal. entsprach.

Damit dürfte die an erster Stelle genannte Annahme bewiesen sein, dass nämlich die Kalkmengen in den Verdauungswegen des Huhnes hinreichen, um die eingeführte Oxalsäure in einen unlöslichen und für den Organismus unschädlichen Zustand überzuführen.

Während der ganzen Zeit der Fütterung mit Pillen von oxals. Natr. legten beide Hühner fleissig und ohne auszusetzen Eier. Die Zahl derselben betrug von 19. IV. — 15. VII etwa 50 und verteilte sich auf beide Hühner gleichmässig.

Da es nicht uninteressant schien zu erfahren, ob die reichliche und fortwährend gesteigerte Zufuhr von oxals. Natr. dem Körper Kalk entziehen könne in der Weise, dass solches an den Eierschalen bemerkbar würde, wurde eine bestimmte Anzahl Eier (je 9) aus der zweiten Hälfte der Monate April, Mai und Juni einzeln abgewogen und von der Schale befreit; die Schale selbst wurde bei jedem Ei gleichfalls abgewogen, nachdem die Schalenhaut vorher auf's sorgfältigste entfernt worden war.

Addiert man die Gewichtszahlen der Eier und der Eierschalen und dividiert die beiden Summen durch die Anzahl der Eier, so erhält man folgende Durchschnittszahlen :

	Gesammtgewicht des Eies :	Gewicht der abgehäuteten Schale :
Im April :	55,1 gr.	5,21 gr.
» Mai :	58,4 »	4,97 »
» Juni :	55,8 »	4,74 »

Aus diesen Zahlen ersieht man, dass die Eier vom Mai und Juni schwerer sind als die April-Eier. Das Gewicht der Schale dagegen hat vom April bis zum Juni entschieden abgenommen, am auffallendsten ist die relativ dünne Schale bei den schweren Mai-Eiern. Ob diese Gewichtsabnahme der Schale der Fütterung mit oxals. Natr. zuzuschreiben ist, lässt sich nicht mit Sicherheit behaupten; dazu ist die Zahl der abgewogenen Eier zu gering, vor allem fehlen aber als Vergleich die Gewichtszahlen von den Eiern eines normalen Huhns. Ich möchte also aus dem obigen Versuch keine direkten Schlüsse ziehen, aber auffallend erschien mir der Zahlenunterschied und darum der Mitteilung wert.

Versuch 27.

Normaler Hahn. — 30. VII. wird ein Hahn, der im Stall des Instituts aus unbekannten Gründen umgekommen war und am Morgen des 30. VII. totgefunden wurde, seziert. Die Organe erscheinen normal und in keiner Weise verändert. Behufs vergleichender mikrosk. Untersuchung werden die Nieren, desgl. Leber und Milz in Formalin und Alkohol gehärtet. Unter das Mikroskop gebracht erweisen sich die Nieren frei von den in Versuch 25 und 26 gefundenen Krystallen. Dieses gilt sowohl von der in frischem Zustande auf dem Objektträger verteilten Niere, als auch von den Nierenschnitten nach Härtung des Organs in Formalin und Alkohol.

Es ist dieser Versuch wie alle mit normalen d. h. nicht durch Oxalsäure vergifteten Tieren unternommenen lediglich ein Kontrollversuch. Er soll darthun, dass das *Auffinden von Oxalatkrystallen bei Warmblütern nur nach vorhergegangener Oxalsäurevergiftung* gelingt, während bei einigen Kaltblütern auch ohne Oxalsäurezufuhr in der Leiche Krystalle von Calciumoxalat gefunden werden können.

Nach der subkutanen Vergiftung von Fröschen und Kröten und den Erfahrungen, die ich mit meinen Versuchshühnern gemacht hatte, waren mir 2 Landschildkröten (testudo græca), die ich hier erhalten konnte, als Versuchstiere sehr willkommen um so mehr als über die Wirkung der Oxalsäure auf diese Reptilienart in der Litteratur nichts vorliegt(1).

(1) Nachträglich habe ich das Citat einer Arbeit von HOWELL (119) aufgefunden, in welcher Schildkröten als Versuchstiere vorkommen. Es behandeln diese Versuche, wie aus dem kurzen Referat zu ersehen ist, nur die Wirkung des Natr. oxal. auf die Innervation.

Bekanntlich nehmen die Reptilien in der Systematik der Vertebraten die Stelle zwischen den Amphibien und den Vögeln ein, stehen aber, obwohl sie Kaltblüter sind, als unterstes Glied der Amnioten den Vögeln, mit denen sie z. B. die Art der Fortpflanzung durch Produktion grosser dotterreicher, von einer Kalkschale umhüllter Eier, gemein haben, viel näher. In Anbetracht dieser Verwandtschaft schien es mir von Interesse zu konstatieren, wie die Schildkröte auf einen Vergiftungsversuch per os reagiert, nachdem ich beim Huhn die Erfahrung gemacht hatte, dass oxalsaures Natr. innerlich eingegeben ihm nichts schadet.

Zuerst wurde eine kleine Schildkröte subkutan vergiftet (Versuch 28) und damit die Widerstandsfähigkeit dieses Tieres bei subkutaner Vergiftung mit dem neutr. oxals. Natr. ermittelt. Die *letale Dosis* beträgt, bei *subkutaner* Applikation, so weit ein Versuch darüber Aufschluss geben kann, für die Schildköte : 0,00026 pro gr. oder *0,26 pro Kilogramm lebend Gewicht* und ist der proportionalen des Frosches ungefähr gleich.

In Versuch 29 begann ich mit der Verfütterung von kleinen Mengen (0,012--0,05) neutr. Natr. oxal. in Pillenform an eine zweite bedeutend grössere Schildkröte derselben Gattung. Die genannten Dosen erwiesen sich als unschädlich und das Tier starb erst nachdem 0,1 gr. als Einzelgabe erreicht worden war. Somit reichten 0,0003 pro gr. resp. 0,37 pro Kilogr. Tier hin, um die Schildkröte durch innerliche Eingabe von neutr. oxals. Natr. zu töten und ist die innerliche letale Dosis von der subkutanen nicht wesentlich verschieden.

Anders lagen die Verhältnisse, wie wir gesehen haben, beim Huhn. Während die subkutan tötliche Dosis geringer war als bei der Schildkröte (nur 0,16 pro Kilogramm) wurden innerlich 1,5 c.c. pro Kilogramm Gewicht von den Hühnern noch gut vertragen.

Ueber den mikroskopischen Befund der Organe ist im Allgemeinen nicht viel zu sagen. Er unterscheidet sich kaum von dem was über den Frosch und die andern Tiere mitgeteilt worden ist. Einzelheiten über das Auffinden von Calciumoxalatkrystallen findet sich in den Versuchsprotokollen, die ich nun folgen lasse.

Versuch 28.

Schildkröte. — 25. VII. 12 h. wird einer kleinen (170 gr. schweren) Schildkröte 0,5 c.c. der 1,5 °/o neutr. Natr. oxals. Lösung subkutan in's Bein gespritzt.

26. VII. 12 h. 45' mittags Injektion von 1 c.c. Natr. oxal.

27. VII. 10 h. 45' vorm. » » 1,5 c.c. » »

28. VII. 10 h. 45' vorm. » » 2 c.c. » »

30. VII. 12 h. 30' mittags » » 3 c.c. » »

31. VII. 7 h. morg. wird die Schildkröte tot gefunden.



Sektion und mikrosk. Untersuchung von Blut, Leber, Milz, Harn, Magendarmkanal, Niere. Alle Präparate enthalten Oxalatkrystalle zu Drusen angeordnet, besonders zahlreich und schön ausgebildet sind die Krystalle der Niere (Fig. 3). Auch in der Leber und der Milz recht zahlreiche Krystalle.

Beim Nierenpräparat war auffallend, dass in demselben vor dem Einbetten in Canadabalsam gut ausgebildete Quadratoktaeder sich fanden, welche nach dem Zusatz von Balsam verschwunden waren.

Versuch 29.

Schildkröte. — Eine Schildkröte von 265 gr. erhielt, nachdem Natr. oxal. bis 0,05 innerlich wiederholt von ihr gut vertragen worden waren, am 27. X. 11 h. vorm. eine Pille (0,05 neutr. oxals. Natr.) in den Magen geschoben.

28. X. keine Wirkung.

29. X. 11 h. vorm. 2 Pillen in derselben Weise eingegeben.

30. X. früh morgens wird die Schildkröte tot vorgefunden.

Sektion : An den inneren Organen nichts Auffallendes. Bei der Besichtigung der Magen- und Darmschleimhaut findet sich nur im Zwölffingerdarm eine angeätzte Partie, aus welcher Schnittpräparate angefertigt werden sollen. Auch Niere und Leber werden zum Härten in Formalin resp. Alkohol gelegt. Auf Objektträger gestrichen und unter das Mikroskop gebracht werden ausser der Niere und Leber auch mehrere Abschnitte vom Darm, sowie das Blut und die Galle. In der letzteren können keine Krystalle entdeckt werden, in den übrigen frisch angefertigten mikroskopischen Präparaten dagegen sind Oxalatkrystalle vorhanden, aber weniger zahlreich als bei der subkutanen Vergiftung (Versuch 28).

Besonders bezieht sich das auf die Niere. Die Zahl der Krystalle ist ungleich geringer, auch vermisst man Drusen und Anhäufungen.

Von den angefertigten Schnitten enthalten nur die der Niere spärliche Krystalle ; ihre Form ist wenig ausgebildet und zum Teil finden sie sich als amorphe Gebilde.

Die Ergebnisse meiner Versuche 30—36 sind zum grossen Teil bereits aus den Versuchsprotokollen ersichtlich. Anlässlich der *Harnuntersuchung auf Zucker* wäre nachzutragen, dass dieselbe bei mir entgegen dem Berichte von KROHL (137), welcher in Cap. I, Versuch III seiner Arbeit auch im Kaninchenharn nach subkutaner Application von oxals. Natr. das unzweifelhafte Vorhandensein von Zucker durch die Gärungsprobe feststellte, keine positiven Resultate gehabt hat. Der Harn von meinen chronisch im Laufe eines Monats durch subkutane Einspritzungen vergifteten Herbivoren (Kaninchen in Vers. 30 und Meerschweinchen in Vers. 36) enthielt *keine* reduzierende Substanz, wenigstens konnte eine solche durch vielfache regelmässig vorgenommene Proben keineswegs konstant und mit Sicherheit, sondern nur vorübergehend und undeutlich konstatiert werden(1).

(1) Diese Verschiedenheit der Resultate kann vielleicht dadurch erklärt werden dass die Versuchstiere von KROHL anders als bei mir, z. B. mit sehr reichlichen Mengen von Milch, genährt wurden.



Beim Igel kam nur einmal (Vers. 34) das Auftreten einer reduzierenden Substanz im Harn nach der Vergiftung zur Beobachtung. Vorher war die Probe negativ ausgefallen und so liegt denn in diesem Falle die Vermutung nahe, dass die in Frage kommende Stoffwechselstörung die Reduktion veranlasst hatte.

Zur Kontrolle durch die Gärungsprobe und Prüfung des Drehungsvermögens reichte die in der Blase des toten Tieres vorgefundene geringe Harnmenge nicht aus.

Was den *Indikangehalt im Harn* betrifft, so war er *beim Kaninchen wie beim Meerschweinchen weder normaler Weise noch auch nach vielfacher subkutaner Einspritzung* durch die OBERMAYER'sche Methode *nachzuweisen.*

Dass man Indikanurie durch subkutane Einspritzung des neutr. Natronsalzes der Oxalsäure künstlich erzeugen kann, ist neuerdings von E. HARNACK in Halle (110) betont worden. Auch für das Kaninchen giebt HARNACK an, dass er einmal eine sehr starke Indigoreaktion durch zweimalige Injektion von neutr. Natr. oxal. hervorgebracht hat. Im übrigen bezeichnet HARNACK das Kaninchen, welches für die Ausscheidung von Harnindikan wenig Neigung besitzt(1), als für solche Versuche unbrauchbar und stützt seine Behauptung hauptsächlich auf die beobachtete Indikanvermehrung im Harn des Hundes nach subkutaner Injektion von Oxalsäure in Form ihres neutral. Natriumsalzes. Diese beim Hunde gemachte Beobachtung dehnt sich nach meiner Erfahrung nicht auf den *Igel* aus, bei dem normaler Weise Spuren von Indikan konstant vorzukommen scheinen, jedoch nimmt der *Indikangehalt nach Oxalsäurewirkung*, wie ich mich zu wiederholten Malen überzeugen konnte, *nicht zu.* Auf meinen eigenen hierher gehörigen Versuche beim Hunde komme ich später zu sprechen.

Versuch 30.

Kaninchen. — Ein 1700 gr. schweres Kaninchen soll subkutan vergiftet werden. Das Tier wird in einen Käfig gesetzt und erhält Grünfütter als Nahrung. Die erste Portion Harn wird auf Zucker untersucht. Ebenso eine zweite Portion vor der ersten Einspritzung. Beide Zuckerproben fallen negativ aus.

18. V. 4 h. 15' Injektion von 4 c.c. neutr. oxals. Natr. Lösung 1,5 %.

19. V. Tier munter, hat keinen Harn gelassen.

21. V. 7 h. Eine grössere Menge Harn wird aufgefangen. Sediment enthält grosse Oxalatkrystalle, nicht zahlreich, auch Quadratoktaeder. Zucker- und Eiweissprobe negativ.

---

(1) Vgl. ROSIN, Virchow's Arch., Bd. 123, p. 519, 1891, und PEUROSCH, Dissert. Königsberg, 1877. — Beide Autoren citiert nach HARNACK.



22. V. 1 h. nachm. Injektion von 6 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung. Danach ist das Tier etwas unruhig und zittert am ganzen Körper, was jedoch sehr bald aufhört.

23. V. Harnuntersuchung auf Zucker fällt negativ aus. Im Sediment nur vereinzelte Krystalle.

25. V. Untersuchung des Harns mit demselben Resultat wie am 23. V.

25. V. 5 h. 45' nachm. Injektion von 8 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

27. V. Harnuntersuchung : Zuckerprobe negativ.

28. V. 5 h. nachm. Injektion von 10 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

29. V. Harnuntersuchung : Zuckerprobe negativ. Im Sediment ziemlich zahlreich Quadratoktaeder und andere Krystalle.

30. V. 5 h. 15' nachm. Injektion von 12 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

31. V. Harnuntersuchung : Zucker- und Eiweissprobe negativ ; schön ausgebildete Oxalatkrystalle im Sediment.

31. V. 3 h. 45' nachm. Injektion von 14 c.c. derselben Lösung.

1. VI. Mikroskopische Untersuchung des Harnsediments : Oxalatkrystalle, keine Cylinder. Harnuntersuchung : Da die Trommersche Probe halbwegs positiv ausfällt, wird sie durch die Gährungsprobe kontrolliert.

6 h. Aufstellung der Gährungsröhrchen.

8 h. hat sich ein minimales Bläschen gebildet, welches am nächsten Morgen 7 h. jedoch nicht grösser geworden und das Vorhandensein von Zucker jedenfalls in Frage stellt.

Indikanprobe negativ.

8. VI. 12 h. 15' mittags. Intraobdominale Injektion van 16 c.c. 1,5 % neutr. oxals. Natr. Lösung.

9. VI. Oxalkrystalle im Harnsediment sehr zahlreich.

11. VI. 12 h. 15' Injektion von 8 c.c. derselben Lösung.

12. VI. Harnuntersuchung : Zucker- und Indikanprobe negativ. Krystalle zahlreich.

13. VI. Injektion von 20 c.c. derselben Lösung.

14. VI. Harnuntersuchung : Zucker- und Indikanprope negativ. Krystalle.

15. VI. Harnuntersuchung : Resultat wie am 14. VI.

Das Tier fühlt sich ganz wol, frisst mit Appetit; an der Haut finden sich wunde Stellen.

19. VI. 10 h. 45' Injektion von 20 c.c. einer 2 % Natr. oxal. Lösung. Alsbald tritt eine toxische Wirkung ein und 11 h. 5' ist das Tier tot.

19. VI. Sektion : Am Abdomen kleine Knötchen. Eiterherde infolge der intraabdominalen Injektionen. Nieren vergrössert. Harnblase mit Harn gefüllt, welcher zahlreiche Krystalle enthält.

Frisch unter's Mikroskop gebracht und untersucht werden das Blut, Knochenmark, die Galle, Leber, Milz, Niere, Nebenniere, geschabte Schleimhaut vom Magendarmkanal : überall sind Krystalle deutlich sichtbar, zum Teil finden sie sich sogar sehr zahlreich.

Gefrierschnitte von der Niere enthalten zahlreiche Drusen, ebenso geben die in Formalin und Alkohol gehärteten Schnitte ein charakteristisches Bild von zu Drusen angeordneten ungemein zahlreichen Oxalatkrystallen in den Nierenkanälchen. Von den mit Eosin resp. Haematoxylin gefärbten Dauerpräparat der Niere wurden zwei Zeichnungen in Aquarell angefertigt (Fig. 5 und 6).



In den Leberschnitten sind Krystalle unzweifelhaft vorhanden, obwohl ihre Zahl nicht sehr gross ist.

Versuch 31.

Igel. — 9. VI. 12 h. wird einem Igel von c. 600 gr. Gewicht, der nicht mehr ganz lebensfähig zu sein scheint, eine subkutane Injektion von 10 c.c. 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung gemacht. Die Wirkung tritt sehr rasch ein, beginnende Zuckungen an den Extremitäten. Bald wird auch die Atmung langsamer, tief und thorakal.

Um die Harnsekretion anzuregen werden dem Tier mehrere Pravaz'sche Spritzen 0.8 % physiologischer Kochsalzlösung appliziert. 1 h. ist das Tier tot.

Sektion : Organe zeigen keine patholog. Veränderungen, die Harnblase wird gefüllt vorgefunden. Der aus ihr entleerte Harn enthält zahlreiche Oxalatkrystalle, auch Sargdeckelkrystalle und typische Cylinder.

Mikrosk. Präparate von Leber, Milz, Magen, Darm, Niere, Uterus.

Härtung in Formalin und Alkohol von Niere, Leber, Milz.

Harnuntersuchung : Eiweissprobe fällt positiv, Zuckerprobe negativ aus.

Das entleerte Blut gerinnt nicht.

Im frischen Nierenpräparat vereinzelte Krystalle; kleine quadratische Säulen, auch konnten Quadratoktaeder deutlich gesehen werden; in den Nierschnitten die Zahl der Krystalle noch geringer; sonst überhaupt keine zu entdecken.

Versuch 32.

Igel. — 11. VI. 11 h. 15' vorm. erhält ein munterer kräftiger Igel von 800 gr. Gewicht eine subkutane Einspritzung : 8 c.c. 1 % Lösung freier Oxalsäure. Sehr bald fängt das Gift an zu wirken. Es stellen sich Trismus und tiefes Atemholen ein.

11 h. 40' also nach 25 Min. Tod.

Sektion : Befund der Organe bietet nichts Abnormes. Die Harnblase gefüllt. In den Herzkammern finden sich Blutgerinnsel, was bei dem mit neutr. oxals. Natr. vergifteten Igel (Versuch 31) nicht der Fall war.

Härtung von Präparaten der Niere, Leber, Milz in Formalin und Alkohol behufs mikroskopischer Untersuchung.

Eine geringe Anzahl von Krystallen fand sich nur in den Nierenschnitten.

Versuch 33.

Igel. — 15. VI. 4 h. 35' nachm. bekommt ein gesunder 700 gr. schwerer Igel 3 c.c. 1 % freie Oxalsäurelösung subkutan eingespritzt.

16. VI. Igel ganz munter, hat aber keinen Harn gelassen.

17. und 18. VI. fühlt sich der Igel wol, ist sogar übermütig. Der in sehr geringer Menge entleerte Harn ist zu verunreinigt um untersucht werden zu können.

19. VI. 8 h. 50' morg. Injektion von 5 c.c. derselben Lösung.

Nach einer halben Stunden ist das Tier krank und um 11 h. tot.

Sektionsbefund wie in Versuch 32.

Harnblase leider leer.

Nieren, Leber und Milz in Formalin und Alkohol gehärtet.

In den Schnittpräparaten der Niere Krystalle zahlreich, meist zu kleinen Drusen zusammengefügt, auch schön ausgebildete Sanduhrformen, überhaupt die sphärische Form häufig.



In einem bei der Sektion angeätzt vorgefundenen Darmabschnitt, welcher gleichfalls in gehärtetem Zustande untersucht wurde, keine Krystalle nachweisbar.

Versuch 34.

Igel. — 21. VI. 9 h. morg. werden einem grossen Igel von 1000 gr. Gewicht, 6 c.c. einer 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung unter die Haut gespritzt.

10 h. 30' keine Vergiftungserscheinungen, nur eine auffallende Neigung zu Schlaf.

12 h. wird das Tier in seinem Käfig tot vorgefunden.

Sektion : Die Organe, darunter auch das Gehirn makroskopisch durch nichts auffallend.

Harnblase gefüllt und findet sich bei der chemischen Untersuchung eine reduzierende Substanz im Harn, was vor der Einspritzung der Natr. oxal. Lösung nicht der Fall war.

Der vor der Vergiftung in Spuren vorhandene Indikangehalt hat nach derselben nicht zugenommen.

Formalin- und Alkoholhärtung von Leber, Milz und Niere.

Mikroskopischer Befund : Die in frischem Zustande untersuchten Präparate enthalten nichts bemerkenswertes, nur in der Niere zahlreiche kleine Drusen. In der gehärteten Niere die Krystalle etwas geringer an Zahl, zum Teil amorphe Gebilde, jedoch auch zierliche quadratische Säulen, welche als Stäbchen von ausserordentlich regelmässigen Umrissen zu sehen sind.

In einem der Leberschnitte findet sich eine Stelle, an der sich grosse Krystalle angehäuft haben; ihre Form erinnert an die in der Kaninchenniere (Versuch 30) so überaus zahlreich vorhandenen Calciumoxalatkrystalle.

Versuch 35.

Normaler Igel. — 13. VII. Sektion eines getöteten normalen Igels.

Mikrosk. Untersuchung der frischen Präparate von Knochenmark, Galle und Harnsediment fällt in Bezug auf das Vorhandensein von Oxalatkrystallen negativ aus. Leber, Milz und Niere werden in Formalin und Alkohol gehärtet.

Die mikroskopischen Schnitte enthalten ebenfalls keine Krystalle.

Der Harn auf Zucker geprüft reduziert etwas. Der Indikangehalt minimal.

Versuch 36.

Meerschweinchen. — Ein Meerschweinchen von 498 gr. Gewicht soll subkutan mit neutr. oxals. Natr. vergiftet werden und erhält :

5. VII. 5 h. nachm. 1 c.c. 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung eingespritzt.

6. VII. morg. findet sich trüber Harn im untergestellten Gefäss, welcher etwas reduziert und kein Indikan enthält.

6. VII. 4 h. 15' nachm. Injektion von 1 c.c. derselben Lösung.

7. VII. Harn reichlich, sehr trübe, reduziert schwächer als am Tage vorher, indikanfrei.

9. VII. Im Harnsediment Krystalle enthalten, auch Quadratoktaeder ziemlich reichlich.

9. VII. 3 h. 30' nachm. Injektion von 1,5 c.c. derselben Lösung.

10. VII. Im Harnsediment zahlreiche Oxalatkrystalle. Die Trommersche Probe fällt undeutlich reduzierend aus. Indikanprobe negativ.



11. VII. 10 h. 30' vorm. Injektion von 1,5 c.c. derselben Lösung.

12. VII. zahlreiche Krystalle im Harnsediment.

13. VII. 11 h. vorm. Injektion von 1,5 c.c. derselben Lösung.

16. VII. Zuckerprobe negativ, desgl. Indikanprobe.

» » 4 h. nachm. Injektion von 2 c.c. derselben Lösung.

18. VII. 3 h. 40' » » » 2,5 c.c. » »

19. VII. Krystalle im Harnsediment vorwiegend in Form grösserer Stäbchen.

20. VII. 4 h. nachm. Injektion von 3 c.c. derselben Lösung. Vorher Harnuntersuchung. Harn indikanfrei, reduziert etwas; im Sediment viele Krystalle, wenig und auffallend kleine Quadratoktaeder.

24. VII. 3 h. 30' nachm. Injektion von 3,5 c.c. derselben Lösung.

26. VII. 4 h. 15' » » » 4 c.c. 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung.

28. VII. 4 h. » » » 4,5 c.c. » » » » » »

29. VII. Harnuntersuchung } Mikrosk. zahlreiche Krystalle.

30. VII. » } Zucker- und Indikanprobe negativ.

» » 12 h. 30' mittags Injektion von 5 c.c. derselben Lösung.

1. VIII. 1 h. » » » 6 » » »

Vorher Harnuntersuchung mit demselben Resultat wie am 29. und 30. VII.

3. VIII. 12 h. 30' mittags. Injektion von 8 c.c. derselben Lösung.

» » 3 h. 30' nachm. wird das Tier tot gefunden, nachdem es schon gleich nach der Einspritzung sich unbehaglich gefühlt und krank schien.

Sektion : An den Organen makroskopisch nichts Abnormes wahrzunehmen. In der Blase findet sich etwas Harn, dessen Sediment ein mikroskopisches Präparat mit schönen Krystallen liefert. Zucker- und Indikanprobe fällt negativ aus.

Mikroskopische Untersuchung der frischen Präparate : In dem Blut, Knochenmark, der Galle, Schleimhaut des proc. vermicularis, Nebenniere und Milz Vorhandensein von Krystallen unsicher. Die Schleimhaut des Magens enthält ziemlich viele, die des Dünndarms wenige, aber deutliche Stäbchen. In der Dickdarmschleimhaut Krystalle zahlreich auch zu Sternchen gruppiert und in Drusenform. Im Lungenparenchym finden sich Krystalle in grösserer Anzahl, in der Leber spärlich.

Die meisten Calciumoxalatkrystalle in der Niere enthalten ; (Drusen, mannigfaltige Ovoidformen u. a.).

Schnittpräparate der Niere : ungemein zahlreiche Krystallgebilde in zierlicher Gruppierung.

Leberschnitte : geringfügige, aber deutliche Krystallbildung. Unsicher ist dieselbe in den Dauerpräparaten der Milz und Nebenniere.

Hieran schliesst sich das Versuchsprotokoll von dem Hunde, der auf p. 243 erwähnt wurde.

Versuch 37.

Hund. — 1. XI. 6 h. 30' nachm. erhält ein Hund, 8000 gr. schwer, 4 c.c. einer 3 % Oxalsäurelösung subkutan injiziert, nachdem sein Harn vorher auf Zucker und Indikan untersucht worden war. Es wurde die Kupfersulfatlösung minimal reduziert und das Chloroform färbte sich durch den Indigofarbstoff schwach blau.

Der nach der Injektion gelassene Harn wird aufgefangen.

2. XI. Die Reduktion und der Indikangehalt des Harns haben etwas zugenommen.

Eine zweite Harnprobe von demselben Tage reduzierte nach mehrstündigem Stehen ziemlich stark, reagierte aber auf die Gärungsprobe negativ.

3. XI. derselbe Harnbefund.

4. XI. fällt die Trommersche Probe negativ, die Obermayersche Indikanprobe deutlich positiv aus.

8. XI. 11 h. 50′ vorm. Injektion von 6 c.c. derselben 3 % Oxalsäurelösung; vorher Untersuchung des Harns mit demselben Erfolge wie am 4. XI.

Harnuntersuchung 4 Stunden nach der Injektion : Reduktion vollzieht sich nicht. Indikangehalt geringer als vor der Vergiftung.

9. XI. 9 h. morg. reduziert der Harn ziemlich stark, wie durch mehrfache Wiederholung der Trommerschen Probe konstatiert wird. Die Indikanprobe fällt durchaus positiv aus und ist der Indikangehalt gegen früher entschieden vermehrt.

9. XI. 3 h. nachm. dasselbe Resultat der Harnuntersuchung. Es werden Gärungsröhrchen aufgestellt, doch kommt eine Gärung des Harns bis zum nächsten Morgen nicht zu Stande.

14. XI. reduziert der Harn nicht mehr und ist der Indikangehalt erheblich zurückgegangen.

Der negative Ausfall der Gärungsprobe beweist, dass die reduzierende Substanz, welche nach Oxalsäurevergiftung im Harn aufzutreten pflegt [KOBERT und KÜSSNER (133), SARGANECK (221), KROHL (137), NEUBERG (172)] und welche auch im gegebenen Falle nicht ausgeblieben ist, *kein Zucker* ist. Dagegen legt sie die Vermutung nahe, dass es sich um *Glukuronsäure,* welche als intermediäres Stoffwechselprodukt im Harn auftritt und die Kupfersalze ebenfalls reduziert, handeln könnte. Zum Nachweis von Glukuronsäure ist die von E. FISCHER(1) zuerst beschriebene Phenylhydrazinreaktion von H. THIERFELDER(2) etwas modifiziert worden. Diese Phenylhydrazinprobe nach den Angaben THIERFELDER's fiel bei dem in Frage kommende Hundeharn positiv aus, indem sich grosse Mengen von gelb aussehenden krystallinischen Nadeln mikroskopisch feststellen liessen.

Da aber, wie neuerdings von MAYER(3) in einer Publikation über die Phenylhydrazinverbindungen der Glukuronsäure nachgewiesen worden ist, dass Phenylhydrazin für die Identifizierung von Glukuronsäure unbrauchbar ist, war der positive Ausfall im gegebenen Falle nicht ausreichend.

Es wurde eine andere klinisch in Betracht kommende Probe gemacht, die von SALKOWSKI(4) und BLUMENTHAL(5) zum Nachweis von Pentosen

(1) Ber. d. chem. Gesellsch., Bd. 17, 1884, p. 579.
(2) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11. 1887, p. 395.
(3) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, 1900, p. 59.
(4) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 27, 1899, p. 514.
(5) Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 37, 1899.

im Harn eingeführte Orcinreaktion. Sie fiel negativ aus, was nach SALKOWSKI für das Nichtvorhandensein von freier Glukuronsäure sprechen würde, dagegen für das Fehlen der gepaarten Glukuronsäuren nicht beweisend ist, da diese die Orcinreaktion im Harn undeutlich oder gar nicht geben.

Die Ueberführung in die Bromphenylhydrazinverbindung, eine Probe, welche von NEUBERG (1) zuerst angegeben wurde und zur Zeit als der sicherste Nachweis, ob Glukuronsäure vorliegt oder nicht, anzusehen ist, konnte nicht vorgenommen werden, da das Bromphenylhydrazin kein Handelspräparat ist und trotz mehrfacher Bemühungen rechtzeitig nicht beschafft werden konnte.

Aus diesem Grunde musste die Fortführung des Versuches mit dem Hunde abgebrochen werden noch bevor das letzte Wort über die fragliche Glukuronsäure im Harn nach Oxalsäurevergiftung gesprochen war.

Was die *Indikanvermehrung* im Harn *nach Vergiftung mit Oxalsäure* betrifft, so ist aus dem Versuchsprotokoll vom *Hunde* ersichtlich, dass eine solche thatsächlich *beobachtet* wird.

Die Versuche 38—42 wurden mit *Mäusen* und *Schnecken* (Spez. Arion empiricorum) angestellt. Bei Experimentalversuchen sind diese Tiere bisher im ganzen wenig benutzt worden, die Schnecke soviel ich weiss, überhaupt noch nicht. Die der Maus nahe verwandte Ratte diente KOBERT und KÜSSNER (133) ausnahmsweise als Versuchstier. Mit der Maus selbst scheint nur ALMÉN (32) Versuche gemacht zu haben und zwar waren gerade diese Versuche dazu angethan der ONSUM'schen Ansicht, welche als Todesursache bei Oxalsäurevergiftung Thrombose der Lungenarterien durch das im Blute sich bildende Kalkoxalat bezeichnet, als Stütze zu dienen. ALMÉN fand die Lunge mit oxals. Ammon. vergifteter Mäuse blutig infiltriert und im Fibringerinnsel der Lungenarterie Krystalle von oxals. Kalk eingeschlossen.

Es scheint jedoch ein solcher Befund nicht konstant vorzukommen, wenigstens nicht in so charakteristischer Weise, denn, als ich die Lungengewebe meiner beiden subkutan vergifteten Mäuse mikroskopisch untersuchte, liessen sich *Krystalle im Lungenparenchym unzweifelhaft feststellen, aber von einer makroskopischen Veränderung konnte ich nichts bemerken.* Ein schönes mikroskopisches Bild bot die Niere der Maus : zahlreiche und sehr zierlich angeordnete Drusengebilde aus Stäbchenkrystallen bestehend, auch Plättchen zu Rosetten gruppiert (Fig. 4).

---

(1) Ber. d. chem. Gesellsch., Bd. 32, 1899, Hft. 13.

Die Widerstandsfähigkeit der Mäuse gegen das Gift ist eine sehr geringe : 0,002—0,004 gr. subkutan reichen hin um eine mittelgrosse Maus zu töten.

Meine beiden Versuchen die *Schnecke* durch neutr. Natr. oxal. subkutan zu vergiften weisen in Bezug auf die letale Dosis eine grosse Verschiedenheit auf.

Während in Versuch 40 bei einer Schnecke von 15 gr. Gewicht schon 0,01 hinreichte um das Tier nach zweimaliger Applikation in ca. 40 Stunden zu töten, brauchte eine 21 gr. schwere Schnecke (Vers. 41) die mehr als siebenfache Dosis dazu (0,075) um in 24 Stunden vergiftet zu werden.

Eins glaube ich aus den beiden Versuchen folgern zu können, nämlich dass *die als neutrales Salz eingespritzte Oxalsäure auf den Organismus der Schnecke langsam einwirkt* und ganz allmählich in demselben zur Resorption gelangt. Daher eine akute Vergiftung, wenn auch nicht ganz ausgeschlossen, so doch schwerer zu Stande kommt, als es sonst der Fall ist.

Calciumoxalatkrystalle liessen sich *weder bei der normalen, noch bei der vergifteten Schnecke* nachweisen. *Dieses Tier wandelt also entweder die Oxalsäure um oder scheidet sie rasch wieder aus.*

Nachstehend die Mitteilung der Versuche selbst :

Versuch 38.

Maus. — 3. VII. 4 h. 45′ nachm. erhält eine kleine weisse Maus 0,2 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung subkutan. Bleibt gesund.

4. VII. 5 h. 30′ nachm. Injektion von 0,2 c.c. derselben Lösung.

» » 6 h. 30′ » wird die Maus tot gefunden und seziert. Makroskopisch erscheinen die Nieren sehr erheblich vergrössert.

Mikroskopisch finden sich im Blut und in der Lunge Oxalatkrystalle (Stäbchen) und in der Niere charakteristisch ausgebildete sehr zahlreiche Drusen.

Versuch 39.

Maus. — 11. VII. 3 h. 30′ nachm. Injektion von 0,2 c.c. 1,5 % neutr. oxals. Natr. Lösung einer mittelgrossen weissen Maus unter die Haut.

13. VII. 11 h. vorm. Injektion von 0,25 c.c. derselben Lösung.

16. VII. 12 h. mittags » » 0,4 » » »

» » 3 h. nachm. Maus tot.

Sektion : Die Nieren etwas weniger vergrössert als in Vers. 38. Mikroskopisch finden sich im Blut und in der Lunge Stäbchen von Oxalatkrystallen, in der Niere Drusen. Im ganzen dasselbe Bild wie bei der ersten Maus.

Versuch 40.

Schnecke. — Einer Schnecke von ca 15 gr. Gewicht werden den

15. VIII. 2 h. 30′ nachm. 0,3 c.c. neutr. oxals. Natr. subkutan injiziert.

16. VIII. 4 h. » Injektion von 0,4 c.c. Natr. oxal.

17. VIII. morg. wird die Schnecke tot gefunden.



Sektion : Präparate vom Hepato-Pankreas, vom Excretionsorgan, von der Schleimdrüse, dem Fett, sowie die Schleimhaut des Darmtraktus werden mikroskopisch untersucht.

Versuch 41.

Schnecke. — 22. VIII. 8 h. 40' morg. subkutane Applikation von 1 c.c. 1,5 % Natr. oxal. Lösung einer grossen 21 gr. schweren Schnecke.

22. VIII. 4 h. 45' nachm. Injektion von 1 c.c. einer 2 % Natr. oxal. Lösung.

22. VIII. 8 h. 30' ab. Injektion von 2 c.c. der 2 % Lösung.

23. VIII. Die Schnecke wird am Morgen tot gefunden.

Sektion und Anfertigung mikroskopischer Präparate wie in Versuch 40.

Versuch 42.

Normale Schnecke. — 22. VIII. 12 h. mittags kleine Schnecke (Gewicht 10,0 gr.) wird in Formalin getötet und hierauf seziert.

Anfertigung von mikrosk. Präparaten (Hepato-Pankreas, Darmtraktus, Excretionsorgan etc.)

Ich beschliesse dieses Kapitel mit einer kurzen Mitteilung meiner Erfahrungen, die ich bei 9 Tierarten in Bezug auf ihre *Widerstandsfähigkeit gegen das neutr. Natr. oxal.* gemacht habe.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die niedern Tiere widerstandsfähiger sind als die höher organisierten, daher steht die *Schnecke* obenan; sie verträgt fast viermal so viel als der *Frosch*, dessen Verhältnis der letalen Dosis zum Körpergewicht ungefähr das gleiche ist wie bei der *Schildkröte.*

Unter den untersuchten Warmblütern vertrug das *Meerschweinchen* am meisten, etwas weniger das *Kaninchen;* beide kommen dem Frosch und der Schildkröte ziemlich nahe. An das Kaninchen reiht sich das *Huhn* an; es verträgt etwa halb so viel als die Schildkröte. Als recht empfindlich erwies sich die *Kröte;* sie brauchte nur 1/3 der letalen Dosis des ihr nahe verwandten Frosches. Gleichfalls zu den wenig widerstandsfähigen Tieren gehört der *Igel,* der in verhältnissmässig kurzer Zeit dem Gifte erliegt, während man es z. B. dem Kaninchen und Meerschweinchen bei nicht zu plötzlicher Steigerung der Dosis durch viele Wochen hindurch subkutan applizieren kann.

An letzter Stelle ist die *Maus* zu nennen, indem sie pro 10 gr. Tier berechnet fast neunmal weniger als der Frosch und achtmal weniger als das Meerschweinchen braucht, um vergiftet zu werden.

Ich habe mich darauf beschränkt die Tiere der Reihe nach aufzuzählen und davon abgesehen das Verhältnis der tötlichen Giftmenge zum Körpergewicht in Zahlen auszudrücken.



II. — UEBER DEN EINFLUSS DER OXALSÄURE AUF SPROSSPILZE, NIEDERE MIKROORGANISMEN, HÖHERE PLANZEN.

Die Beobachtung von LOEW (144), dass die *Oxalate für niedere Pilze nicht giftig sind und dass z. B. Sprosshefe durch sie weder abgetötet, noch auch in ihrer Gärungsfunktion gestört wird,* kann ich durch 2 eigene Versuche, welche ich anstellte noch bevor ich die LOEW'sche Arbeit im Original(1) erhalten hatte, *bestätigen.* Die betreffenden Versuche sind weiter unten mit den erhaltenen Prozentzahlen, deren geringen Schwankung keine Bedeutung beizumessen ist, mitgeteilt.

Gleichfalls von LOEW ist die Wirkung der oxalsauren Salze auf niedere Lebewesen, wie *Asseln, Rotatorien, Wassermilben, Infusorien, Flagellaten* u. A. geprüft worden. Da eine Kultur zweier Species von Geisseltierchen mir im Institute zur Verfügung stand, habe ich einige ähnliche Versuche mit ihnen machen können. Dabei liess sich feststellen, dass *diese Flagellatenarten gegen das neutrale Natriumsalz der Oxalsäure einigermassen widerstandsfähig sind.* In einer Concentration von 1 % starben sie erst im Laufe von ca 24 Stunden ganz ab. In einer Lösung von 0,75 % dauerte das völlige Absterben einmal mehrere Tage. Der Aufenthalt in einer Natr. oxal. Flüssigkeit von 0,1—0,2 % scheint gar keinen Einfluss auf sie auszuüben.

LOEW giebt die *Zahlen für die Flagellaten niedriger an.*

Nach ihm sterben sie in einer 0,5 % Lösung von neutralem oxalsaurem Kali oder Natron schon nach 15 Stunden ab. Das ist ein sehr erheblicher Unterschied und klingt fast wie ein Widerspruch wenn man aber in Betracht zieht, dass es diverse Flagellaten-Familien giebt, unter welchen sich zahlreiche Varianten finden und ihre Grösse insonderheit sehr verschieden sein kann, so braucht es keiner zu sein. Es sind wohl beide Angaben richtig und weisen bloss darauf hin, dass die *Beobachtungen von* LOEW *und von mir sich auf verschiedene Species* dieser Protozoengattung *beziehen.*

Gelegentlich der Auffindung von zahlreichen *Balantidien im* Magendarmkanal eines meiner Versuchsfrösche wurde die Giftigkeit des Natr. oxal. für diese Darmparasiten zu konstatieren versucht. Die Beobachtung ergab, dass das Balantidium coli in einer 1,5 % Lösung mehrere Stunden zu leben vermag. Erst etwa 6-8 stündiges Verweilen in 1,5 % Natriumoxalat-Flüssigkeit tötet alle vorhandenen Exemplare dieses Parasiten ab.

---

(1) Ein kurzes Referat derselben findet sich bei NEUBERG (172) p. 10, 11 und in einem Aufsatz von HUSEMANN (122) : « *Oxalsäure* » in EULENBURG's Realencyklopädie, Bd. 18.

Dass Oxalate auf *höhere Pflanzen* giftig einwirken, hat LOEW an der *Zwiebel* beobachtet (1). Mein diesbezüglicher Versuch mit der *Erbse* ergiebt, dass *die schädigende Wirkung auf das Wachstum dieser Pflanze sich nach etwa 68 Stunden deutlich zeigt.* Die Speisung des Nährbodens mit einer stärkeren Lösung wird diese Wirkung wohl in noch bedeutend kürzerer Zeil zu wege bringen. Jedenfalls ist mit meinem Versuch ein weiterer Beweis geliefert, dass *die Oxalsäure und ihre löslichen Salze für die höher organisierten Pflanzen ein sie schädigendes und vernichtendes Gift sind,* wofern sie nicht durch Bindung an Calcium unlöslich und dadurch unschädlich gemacht werden können. Nur einige wenige Pflanzengattungen wie Oxalis und Rumex machen von diesem Gesetz eine Ausnahme, indem sie auch lösliche Oxalate in beträchtlichen Mengen, in ihren Geweben zu ertragen vermögen.

Versuch 1.

4. V. 4 h. nachm. wird 1,0 gr. Traubenzucker in 90 c.c. aq. fontan. + 10 c.c. Hundeharn gelöst. Nach Zusatz von etwas Hefe wird die ganze Mischung in 2 Portionen (*a* und *b*) geteilt. Zusatz zu Portion *a)* 5 c.c. 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung und zu Portion *b)* 5 c.c. physiol. Kochsalzlösung (0,8 %). Es kommen die beiden Portionen in 2 Gärungsröhrchen, welche mit Hg-Verschluss versehen und in die Wärme (Wasserbad von 37°) gestellt werden. Am nächsten Morgen lassen sich an den Gärungsröhrchen folgende Procentzahlen ablesen :

Gärungsröhrchen	I (Portion *a*)	0,84 %
»	II (Portion *b*)	0,72 %

Versuch 2.

21. V. wird genau in derselben Weise wie Gärungsversuch 1. ausgeführt, nur dass die Lösung des Traubenzuckers in Aq. fontan. allein, ohne Zusatz von Harn geschieht.

Procentzahlen am nächsten Morgen :

Gärungsröhrchen	I (oxals. Natr.)	0,84 %
»	II (Kochsalz)	0,89 %

Versuch 3.

8. V. 3 h. nachm. werden 2 Schälchen (*a* und *b*) mit Darminhalt vom Frosch, welcher den Parasiten « Balantidium coli » enthält, aufgestellt. Schälchen *a)* erhält einen Zusatz von etwas Rohrzuckerlösung. Schälchen *b)* die gleiche Menge der 1,5 % neutr. oxal. Natr. Lösung.

8. V. 7 h. nachm. werden in beiden Schälchen lebende Parasiten unter dem Mikroskop aufgefunden. Im Schälchen *b)* (vergiftet) beginnen die Balantidien abzusterben.

9. V. enthält das Schälchen *a)* noch lebende Parasiten ; in Schälchen *b)* sind sie bereits alle tot.

10. V. In beiden Schälchen abgestorben.

(1) Vgl. auch SCHIMPER (225).



Versuch 4.

4. V. 4 h. 15' nachm. werden in einer faulig riechenden gelblich-grünen Flüssigkeit vorhandene Geisseltierchen beobachtet. Es finden sich 2 Arten darin. Die betreffende Flüssigkeit mit den Lebewesen wird in 3 Uhrschälchen (*a*, *b*, *c*) gethan.

Uhrschälchen *a)* : Flüssigkeit mit der doppelten Menge 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung versetzt.

Uhrschälchen *b)* : Flüssigkeit mit einem geringen Zusatz oxals. Natr. (1/8 der Menge.)

Uhrschälchen *c)* : Flüssigkeit ohne Zusatz.

5. V. 10 h. 30' morg. zwischen Schälchen *b)* und *c)* kein Unterschied; in beiden gleich lebhafte Bewegungen. In Schälchen *a)* ist ein Teil der Geisseltierchen abgestorben, die noch lebenden bewegen sich träge.

Versuch 5.

7. V. 5 h. 30' nachm. Der vorige Versuch wird wiederholt, 3 Uhrschälchen (*a*, *b*, *c*)

Uhrschälchen *a)* erhält die doppelte Menge 1,5 % Natr. oxal. Lösung.

» *b)* » zu gleichen Teilen » » » » » zugesetzt.

» *c)* Flagellatenflüssigkeit ohne Zusatz.

Nach 1 1/2 Stunden in allen 3 Uhrschälchen gleich lebhafte Bewegungen.

8. V. 10 h. 30' morg. hat die Beweglichkeit in den beiden Schälchen *a)* u. *b)* abgenommen doch nicht aufgehört. In dem Schälchen *c)* besteht sie in unveränderter Weise fort. Die Geisseltierchen werden durch zu starkes Erwärmen in der Sonne in allen 3 Uhrschälzen vorzeitig abgetötet.

Versuch 6.

Da der vorige Versuch unvollständig ausfiel, wird

8. V. 1 h. 15' nachm. ein dritter Versuch mit Geisseltierchen angestellt.

2 Uhrschälchen (*a* und *b*).

a) enthält Flagellatenflüssigkeit und 1,5 % Natr. oxal. Lösung zu gleichen Teilen.

b) » » » Aq. fontan. $\overline{aa}$.

9. V. Beweglichkeit in beiden Uhrschälchen ziemlich gleich.

10. V. » » Uhrschälchen *a)* etwas schwächer.

11. V. » » » » sehr vereinzelt.

12. V. » » » » hat aufgehört.

» » » » » *b)* schwach.

15. V. ist die Flüssigkeit in Uhrschälchen *a)* eingetrocknet und krystallisirt, enthält zahlreiche Calciumoxalatkrystalle. Im Uhrschälchen *b)* sind die beiden beobachteten Arten von Geisseltierchen verschwunden, statt dessen ist eine neue Art von viel erheblicherer Grösse aufgetreten.

Versuch 7.

12 gut keimende Erbsen werden zu je 6 Exemplaren in Blumentöpfe (*a* u. *b*) verpflanzt. Vom 23. VI. an wurden die Pflanzen in Blumentopf *a)* mit 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung zweimal täglich begossen; die Erbsen in Blumentopf *b)* dagegen in derselben Weise mit Wasser. Während der ersten 2 Tage war kein Unterschied zu bemerken. Alle Pflanzen gediehen gleich gut. Erst am 26. VI. begannen die mit oxals. Natr. gespeisten Pflanzen im Wachstum zurück zu bleiben und am 30. VI. hatten sie



bereits ein recht kümmerliches Aussehen, während die in Blumentopf *b)* befindlichen mit ihren kräftigen Trieben üppig weiter wuchsen.

Am 3. VII. sind die vergifteten Erbsenpflanzen dem Absterben nahe.

III. — Gerinnungsversuche.

Ausgehend von der bekannten Thatsache, dass der Zusatz von alkalischen Ammoniumsalzen der Oxalsäure und andern Oxalaten die Fibrinausscheidung aufhebt, lag es nahe das Experiment mit dem neutralen Natriumsalz auch auf die Gerinnung auszudehnen und zwar nicht nur auf die *Faserstoffgerinnung des Blutes,* sondern auch auf die fermentative Kaseingerinnung der Milch.

Auf die interessante Erscheinung des Ausbleibens der Blutgerinnung unter dem Einfluss von Ammoniumoxalat und Natriumoxalat haben Arthus und Pagès (34) in ihren Gerinnungsarbeiten aufmerksam gemacht, nachdem auch Munk schon dasselbe beobachtet hatte. Diese Entdeckung gab zu weitern Versuchen Anlass, welche unter anderen auch von Druebin (1) und Neuberg (172) vorgenommen wurden und zu denselben Resultaten führten wie bei den französischen Forschern. Neuberg's Versuche ergeben Flüssigbleiben der mit neutr. Natr. oxal. versetzten Blutkochsalzlösung auch schon bei 1,25 ‰ Oxalat-Zusatz, was als annähernde Grenze der Oxalsäurewirkung auf die Blutgerinnung von ihm bezeichnet wird. Auch Druebin konnte beobachten, dass bei 2 ‰ Natr. oxal. die Gerinnung sicher ausbleibt, ähnlich wie es Arthus und Pagès angeben (0,7—1 ‰). Aus eigener Erfahrung kann ich hier nicht mitsprechen, da bei allen meinen Versuchen der Zusatz von Natr. oxal. ein beträchtlich grösserer war. Es lag mir auch nicht daran die obigen Zahlen nachzuprüfen, zumal jedenfalls soviel feststeht, dass schon relativ geringe Mengen Oxalat die Gerinnbarkeit aufheben.

Dagegen modifizierte ich meine Versuche dahin, dass ich dem durch Natr. oxal. bereits vergifteten Blute Chlorcalcium in 1 % Lösung zusetzte und nun den Gerinnungsvorgang beobachtete. Dass Kalksalze in hohem Masse gerinnungsbefördernd wirken unter Umständen erst die Gerinnung hervorrufen, ist wol heute allgemein anerkannt, nur ist man über die Art ihrer Teilnahme und den Grad ihrer Notwendigkeit nicht einig.

Die ersten Anfänge unserer Kenntniss von der Beteiligung des Kalks bei der Blutgerinnung sind auf Brücke, dem hervorragenden Vorgänger Alex. Schmidt's im Erforschen der Blutgerinnung, zurückzuführen. In

(1) Dissertation, Dorpat, 1893.

seinen Arbeiten aus den 50-ger Jahren wies BRÜCKE auf den phosphorsauren Kalk als Bestandteil des Fibrins hin. ALEX. SCHMIDT hatte dasselbe gefunden, doch legte er kein besonderes Gewicht darauf, indem er dem Kalk keine wesentlich andere Bedeutung zuschrieb, als den Neutralsalzen im Allgemeinen. Erst 1876 wurde die Kalkwirkung von HAMMARSTEN näher studiert und als eine die Gerinnung beschleunigende besonders hervorgehoben. Was damals HAMMARSTEN ausgesprochen, ist in der Folge von FREUND, GREEN, RINGER und SAINSBURY (1) besonders aber von ARTHUS und PAGÈS (34) sowie von PEKELHARING eingehend studiert und vertreten worden und gilt jetzt für eine Thatsache, an der nicht mehr gezweifelt wird.

Des Zusammenhangs wegen wäre es vielleicht wünschenswert die Gerinnungstheorieen kurz zu besprechen. Ich muss leider darauf verzichten, da es über den Rahmen dieser Mitteilungen gehen und ich mich von meinem eigentlichen Thema zu sehr entfernen würde (2). Ich kann es um so eher unterlassen, als neuerdings eine kurze Uebersicht über die chemischen Theorieen und heutigen Anschauungen der Blutgerinnung von berufener Seite zusamengestellt worden ist, welche sich auch noch dadurch besonders vorteilhaft auszeichnet, dass die Ansichten und Theorieen ALEX. SCHMIDT's, des grössten Forschers auf diesem Gebiete, am eingehendsten behandelt sind.

Indem ich also auf das betreffende Buch von ERNST SCHWALBE (3) verweise, möchte ich bloss einige Worte zur Bedeutung des Kalks bei der Blutgerinnung vorausschicken, um im Anschluss daran mitzuteilen, was mich meine eigenen wenigen Versuche gelehrt.

Wie bereits bemerkt, haben ARTHUS und PAGÈS die Beteiligung der Kalksalze an der Gerinnung eingehend erforscht. Diese beiden Autoren stellten eine wohlbegründete Theorie auf, welche nicht nur die direkte Notwendigkeit des Kalks bei der Gerinnung aussprach, sondern noch weiter ging und die Blutgerinnung und die Labgerinnung für identisch erklärte und das Fibrin als eine Kalkverbindung hinstellte.

---

(1) Cit. nach HAMMARSTEN, (7). p. 165.

(2) Aus diesem Grunde musste von der Erwähnung und Besprechung einiger interessanten Arbeiten abgesehen werden. Zu diesen gehören unter anderen auch die eingehenden und sorgfältigen Untersuchungen von LILIENFELD, dessen in der Zeitschrift f. physiol. Chemie 1895 (Bd. 20.) erschienene Arbeit ich mit vielem Interesse durchgelesen. Da seine Theorie aber nach dem heutige Stande der Blutgerinnungslehre nicht mehr haltbar ist, konnte sie hier fortfallen, ebenso die Theorie von WOOLDRIDGE.

(3) *Untersuchungen zur Blutgerinnung*. Braunschweig. 1900.

Wohl ein Lustrum hindurch und noch darüber hinaus hat sich diese Theorie in vollem Umfange behauptet und es liess sich nichts gegen sie einwenden. Erst nach dem Erscheinen der letzten Arbeiten HAMMARSTEN's wird allgemein angenommen, dass ARTHUS und PAGÈS die Bedeutung der Kalksalze überschätzt und vor allem darin Unrecht hatten das Fibrin als eine Kalkverbindung anzusehen. Als solche kann es nicht mehr gelten, seitdem es HAMMARSTEN gelungen ist den Faserstoff so gut wie kalkfrei darzustellen und beim Mischen des Fibrinogens und des Fibrinferments auch nach Ausfällen der Kalksalze durch Oxalat eine Gerinnung zu erhalten. Demnach ist nach HAMMARSTEN für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart des Fibrinferments (Thrombin) der Kalk unnötig, die Möglichkeit aber, dass, wie PEKELHARING annimmt, das Prothrombin, welches nach ALEX. SCHMIDT ein Zellderivat, im Blute präformiert und als Vorstufe des Thrombins anzusehen ist, den Uebergang in Thrombin ohne Hilfe des Kalks nicht bewerkstelligen kann, wird von HAMMARSTEN nicht bestritten. Wenn also bei der Gerinnung des entleerten Blutes das Ferment, welches in seiner ursprünglichen Form als Prothrombin noch nicht fermentativ wirken kann, sondern für seine Aufgabe erst eine Umwandlung in Thrombin eingehen muss, zu seiner Formierung Kalk braucht, so ist damit zugegeben, dass der Kalk wenn auch nicht als direkt wirkender, d. h. die Gerinnung hervorrufender Faktor, so doch indirekt beim Zustandekommen der Gerinnung beteiligt ist, also dort wo das aus dem tierischen Organismus entleerte Blut gerinnen soll, nicht entbehrt werden kann.

Nach ALEX. SCHMIDT, HAMMARSTEN und PEKELHARING vermag das kalkfrei hergestellte Thrombin auch bei Abwesenheit von Kalksalzen fermentativ zu wirken; dabei ist aber im Auge zu behalten, dass der Aufbau des Thrombins bei spontaner Gerinnung nicht denselben Gesetzen unterworfen zu sein braucht, wie die synthetische Darstellung von Thrombin aus entkalktem Serum.

Durch diese letztere Annahme wäre eine Einigung der Ansichten von HAMMARSTEN, ARTHUS und PAGÈS sehr wohl möglich (vgl. HAMMARSTEN's Lehrbuch, p. 166) und eine Erklärung für meinen eigenen Befund gegeben. Anders kann man sich vorderhand die Ergebnisse nicht zusammenreimen, die man bei Gerinnungsversuchen beobachtet nach Zusatz von Kalk oder Natr. oxal., von welch letzterem wir wissen, dass es die Kalksalze ausfällt.

Bei meinen Versuchen prüfte ich auch, ob und in welchem Grade das Strontiumnitrat, Bariumchlorid und Magnesiumchlorid die Gerinnung

fördert, nachdem ich mit dem Calciumchlorid die Erfahrung gemacht, dass es zum Blut, welches durch den Einfluss von neutr. Natr. oxal. nicht gerinnen konnte, zugesetzt eine Gerinnung mit absoluter Sicherheit herbeiführte.

Es ist anzunehmen, wenn man an der besprochenen Theorie festhält, dass das Prothrombin selbst durch Oxalat-Zusatz nicht geschädigt, sondern dass nur seine Umwandlung in Thrombin hingehalten wird dadurch, dass die nötigen Kalksalze vom Natr. oxal. ausgefällt werden. Fügt man Kalk hinzu, so tritt ganz sicher Gerinnung ein, weil nun ein wirkliches Gerinnungsferment zu Stande gekommen ist, somit alle Bedingungen für das Eintreten von Gerinnung erfüllt sind.

Dass ausser dem Kalk auch andere Substanzen, insonderheit die Verbindungen der gleichwertigen *alkalischen Erden,* in genannter Weise fermentbildend wirken können, ist a priori nicht unmöglich. Dafür spricht die Thatsache, dass *Strontiumnitrat gleichfalls die Gerinnung des Blutes beschleunigt resp. auch dort eintreten lässt, wo sie sonst unter denselben Bedingungen unterblieben wäre.* Nur ist die *Wirkung des Strontium bei der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin eine ungleich schwächere als die des Calcium,* unter Umständen eine ganz unsichere, und ist *das Strontium wohl mehr als ein den Kalk unterstützender Faktor anzusehen.* Das zeigte sich besonders deutlich bei der Labgerinnung. Es vermag z. B. Strontiumnitrat bei Nutrose und Eucasin, zwei kalkfrei dargestellten Kaseinpräparaten nur bei Zusatz von grösseren Mengen (das Doppelte oder Dreifache vom Kalk) eine halbwegs befriedigende Gerinnung herbeizuführen, während es bei dem kalkhaltigen Plasmon die Kaseinausscheidung ebenso schön zu Stande kommen lässt wie der Kalk selbst.

Von *Chlorbarium* und *Chlormagnesium* habe ich nach mehrfachen und wiederholten Versuchen *weder eine gerinnungfördernde noch eine gerinnunghindernde Wirkung* gesehen; sie erschienen mir für das Zustandekommen von Gerinnung völlig indifferent, so dass ich sie als Versuchssubstanzen schliesslich aufgab.

Dass Calcium, Barium und Strontium, wie HORNE(1) angiebt, bei stärkerem Zusatz die Gerinnung aufhalten, habe ich weder bei Fibringerinnung noch Labgerinnung beobachten können. Es ist mir nur aufgefallen, dass bei sehr ergiebigem Calcium- oder Strontium-Zusatz die Gerinnung bisweilen sich nicht so schön und prompt vollzieht als etwa bei einem Verhältniss von 1—2 c.c. Calc. resp. Strontiumlösung zu 10—11 c.c.

(1) Journ. of Physiol. 19; cit. nach HAMMARSTEN (7), p. 125.



Substanz (siehe Versuche), aber immerhin noch rascher und besser, als wenn der Zusatz ganz unterblieben wäre.

Ueber die *Kaseingerinnung mit Lab* giebt HAMMARSTEN interessante Aufschlüsse, welche auch von ARTHUS und PAGÈS bestätigt werden.

Kalksalzfreie Lösungen gerinnen nicht unter dem Einfluss von Chymosin. Diese Gerinnung ist also unmittelbar von dem Kalk abhängig. Das Ferment braucht, nachdem es seine vorbereitende Aufgabe erfüllt hat, nicht mehr anwesend zu sein, wenn hinterher genügend Kalk zugeführt wird. Man kann es durch Erhitzen zerstören und die Gerinnung tritt trotzdem ein.

Umgekehrt ist das Chymosin bei der Erfüllung seiner Aufgabe von dem Kalk unabhängig, indem es auch in kalkfreier Lösung die für eine später mit Kalk zu vollziehende Ausscheidung des Kaseins vorbereitet.

Es genügt, die Ergebnisse meiner Versuche mit Milch und einigen Milcheiweisspräparaten kurz zu besprechen. Mit *Plasmon* und *Sanose* sind dieselben ziemlich analog. Die *fermentative Gerinnung erfolgt nicht spontan,* wohl weil die in den Präparaten enthaltene Kalkmenge nicht genügend gross ist, dagegen lässt sie sich durch Calcium oder Strontium leicht hervorrufen. Strontium kann in diesem Falle dem Kalk als fast gleichwertig an die Seite gesetzt werden. *Natr. oxal. lässt die Gerinnung nicht zu;* dieselbe vollzieht sich erst, wenn der Zusatz von Calcium die ausgefällten Kalksalze wieder ersetzt. Strontium vermag gleichfalls diese Funktion des Kalks zu übernehmen, aber nur wenn der Strontiumgehalt grösser ist als der Oxalatgehalt. Das Strontium wirkt schwächer als Calcium, kann aber bei Plasmon- und Sanose-Gerinnung mit Chymosin den Kalk ganz gut vertreten.

Die *Milch* bedarf zur fermentativen Gerinnung nicht unbedingt des Zusatzes von Kalk resp. Strontium, da sie *für eine spontane Gerinnung genügend kalkhaltig ist.* Doch vollzieht sich dieselbe nur ungenügend und thut man deshalb gut auch hier Kalk zuzusetzen, wenn man eine starke Gerinnung erhalten will.

Beim Strontiumzusatz konnte ich beobachten, dass 1—3 c.c. zu 11 c.c. Milch + Lab ein dem Kalk analoges gutes Gerinnungs-Resultat geben; zu reichliche Strontium-Mengen dagegen nicht ratsam sind. Auf das Gerinnungsergebniss bei *Nutrose* und *Eucasin* habe ich schon hingewiesen. Der *Einfluss des Natr. oxal.* ist wie in allen mitgeteilten Fällen, so auch hier *ein den Gerinnungsvorgang absolut schädigender.*

Gerinnungsversuche mit Dr. RIEGEL's *Milcheiweiss* bieten an sich nichts typisches, nur gelingen sie schwerer und muss hier die Kalkzufuhr

eine grössere sein, als bei Plasmon, Milch und Sanose; 1 c.c. der von mir benutzten 1 % Chlorcalciumlösung zu 11 c.c. Eiweisslösung genügte noch nicht, erst 2 c.c. und darüber brachten den gewünschten Erfolg. Strontium bewirkt die Gerinnung auch nur, wenn es in grösserer Menge zugesetzt wird. Dieselbe muss mindestens das Doppelte der wirksamen Kalkmenge betragen.

PROTOKOLLE ZU DEN GERINNUNGSVERSUCHEN.

Versuch 1.

Katzenblut. — Aus der eröffneten Halsarterie entströmendes Katzenblut wird in ein Messglas, in welchem sich 20 c.c. 1,5 % neutr. Natr. oxal. Lösung befinden, bis zum Teilstrich 120 c.c. (also 100 c.c. reines Blut) entleert. Dieses so vergiftete und mit physiol. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen verdünnte Blut enthält, unters Mikroskop gebracht, Calciumoxalatkrystalle und gerinnt im Uhrschälchen nicht. Erst nach Zusatz einer gleichen Menge 1 % Chlorcalciumlösung beginnt die Fibrinausscheidung und es tritt im Laufe 1/4 Stunde Gerinnung ein. Die vorher beobachteten Krystalle finden sich allein im Blutkuchen wieder; das Serum ist frei von ihnen.

Die Gerinnung kommt auch nach Zusatz von salpetersaur. Strontium (1 % Lösung) zu Stande.

Versuch 2.

Katzenblut. — Gehalt des Versuchsblutes :

70 c.c. Blut + 10 c.c. Natr. oxal. Lösung (1,5 %) + 80 c.c. physiol. Kochsalzlös.

In Uhrschälchen gethan, enthält :

Uhrsch.	*a)*	Versuchsblut	+ Chlorcalc. (1 %) $\overline{aa}$	Gerinnung vollständig, kommt in kurzer Zeit zu Stande.
»	*b)*	»	+ » » $\overline{aa}$ + 1 Tropfen Blausäure	
»	*c)*	»	+ Salp. Stront. $\overline{aa}$	
»	*d)*	»	+ Chlorbaryum $\overline{aa}$	Gerinnung bleibt aus.
»	*e)*	»	+ Chlormagnesium $\overline{aa}$	
»	*f)*	»	ohne Zusatz	

Versuch 3.

Katzenblut. — Die für den Versuch bestimmte Blutmischung enthält :

90 c.c. Blut + 10 c.c. oxals. Natr. (1,5 %) + 100 c.c. physiol. Kochsalzlösung.

5 Uhrschälchen (*a. b. c. d, e*) werden aufgestellt (vgl. Vers. 2).

Uhrsch.	*a)*	Blut	+ Chloralc. $\overline{aa}$	Gerinnung	nach 10 Min.
»	*b)*	»	+ Strontiumnitrat $\overline{aa}$	»	unvollständig.
»	*c)*	»	+ Chlorbaryum $\overline{aa}$	»	bleibt aus.
»	*d)*	»	+ Chlormagnes. $\overline{aa}$	»	» »
»	*e)*	»	ohne Zusatz	»	» »

Versuch 4.

Krähenblut. — Eine Krähe wird entblutet und das Blut in 5 c.c. Natr. oxal. (1,5 %) aufgefangen.

Verteilung des vergifteten Blutes in 5 Uhrschälchen wie in Versuch 3.

Zu einer festen Masse gerinnt nur das mit Chlorcalciumlösung versetzte Blut (Uhrschälchen *a*). Das Blut im Uhrschälchen *b)* (Strontiumnitrat) neigt zu Gerinnung, welche sich jedoch nur langsam und ungenügend vollzieht.

Versuch 5.

Kaninchenblut (Plasma). — Zusatz von 20 c.c. 1,5 % Natr. oxal. zu 100 c.c. Kaninchenblut. Am nächsten Tage ist die Gerinnung unterblieben, nur sind die Blutkörperchen zu Boden gesunken, während das Blutplasma sich oberhalb als farblose Flüssigkeit abgesetzt. Das Plasma wird gesondert zu einem Versuche benutzt.

3 Uhrschälchen (*a, b, c*) :

a) enth. 2 c.c. Plasma + 1 c.c. Chlorcalcium (1 %). Gerinnung erst nach Verlauf von einigen Stunden.

b) enth. 2 c.c. Plasma + 1 c.c. Strontiumnitrat, gerinnt nicht.

c) » 2 c.c. » ohne Zusatz, gerinnt nicht.

Versuch 6.

Kaninchenblut. — Die angewandte Blutmischung entspricht der von Versuch 5.

5 Reagensgläser *(a, b, c, d, e)* :

a) enthält 10 c.c. Oxalblut + 2 c.c. Chlorcalc. (1 %); Gerinnung nach 1/2 Stunde.

b)	» 10 c.c.	»	+ 2 c.c. Strontiumnitrat	Gerinnung unterbleibt.
c)	» 10 c.c.	»	+ 2 c.c. Chlorbaryum	
d)	» 10 c.c.	»	+ 2 c.c. Chlormagnes.	
e)	» 10 c.c.	»	ohne Zusatz	

Versuch 7.

Ascitesflüssigkeit (1). — 3 Reagensgläser mit einer ziemlich stark eiweisshaltigen, strohgelb aussehenden Ascitesflüssigkeit, welche am Tage vorher in sehr reichlicher Menge entleert worden war, werden aufgestellt.

Reagensglas 1. enth. 10 c.c. Ascitesflüssigkeit + 2 c.c. Chloralc. (2 %).

» 2. » 10 c.c. » + 2 c.c. Natr. oxal. (1,5 %).

» 3. » 10 c.c. » ohne Zusatz.

Am nächsten Morgen hatte sich nur im Reagensglas 1., also nach Zusatz von Kalk, eine dicke Flocke von geronnenem Eiweiss ausgeschieden, die beiden andern Reagensgläser waren unverändert geblieben.

Versuch 8.

Plasmon. — Da das Plasmon (Kaseoneiweiss) ein in Wasser schwer lösliches Präparat ist, konnte die für die Versuche benutzte 4 % Lösung nur durch mehrstündiges Erhitzen im siedenden Wasserbade zu Stande kommen. Als Gerinnungsenzyme dienten das Chymosin oder Labferment und das Papayotin (Papain).

5 Reagensgläser *(a, b, c, d, e)* Plasmonlösung zu 10 c.c. werden aufgestellt.

a) enthält Plasmonlös. + 1 c.c. Chymos. + 2 c.c. Chlorcalc. (1 %); in kurzer Zeit zu einer festen Masse erstarrt.

---

(1) Es ist dieser Versuch nachträglich hier eingefügt worden, weil ich ihn sonst nirgends unterbringen konnte; andrerseits wollte ich ihn nicht gern missen, da er einen weiteren Beweis liefert, wie sehr der Kalk die Gerinnung fördert und dass er auch dort sie eintreten lässt, wo sie spontan nicht erfolgt.



b) enth. Plasmonlös. + 1 c.c. Chymos. + 1 c.c. Chlorcalc. geronnen.
c) » » + 1 c.c. » + 1 c.c. Natr. oxal. (1,5 %) flüssig geblieben.
d) » » + 1 c.c. » + 1 c.c. » » » »
e) » » ohne Zusatz. »

Der Versuch wird in derselben Weise wiederholt. Feste Gerinnung der mit Kalk versetzen Plasmonlösung. Inhalt der andern 4 Reagensgläser bleibt flüssig.

Versuch 9.

Plasmon. — 4 Reagensgläser *(a, b, c, d)* zu 10 c.c. Plasmonlösung. Gerinnungsferment : Papayotin.

a) enth. Plasmonlös. + 1 c.c. Papayot. + 1 c.c. Chloralc. Nach 1/2 Stunde fest geronnen.
b) » » + 1 c.c. » + 1 c.c. » + 1 c.c. Natr. oxal. gerinnt nicht.
c) » » + 1 c.c. » gerinnt nicht.
d) » » ohne Zusatz »

Wiederholung des Versuchs giebt genau dasselbe Resultat. Wie ein weiterer Versuch zeigt, lässt sich Chlorcalcium durch Strontiumnitrat ersetzen. Letzteres begünstigt die fermentative Plasmongerinnung ebenso wie Kalkzusatz.

Versuch 10.

Milch. — Ungekochte Kuhmilch. 13 Reagensgläser zu 10 c.c.
Gerinnungsferment : Chymosin.

Reagensglas :					Nach 20 Minuten :
1.	enth. Milch	+ 1 c.c. Chymos.	+ 1 c.c. Chlorcalc.		fest geronnen.
2.	» »	+ » »	+ 2 » »		» »
3.	» »	+ » »	+ 5 » »		» »
4.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	geronnen
5.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ » » »	»
6.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 2 » » »	unvollständig geronnen
7.	» »	+ » »	+ » »		nicht geronnen.
8.	» »	+ » »	+ » Stront. nitr.		fest geronnen.
9.	» »	+ » »	+ 3 » »		» »
10.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	schwach geronnen.
11.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ » » »	geronnen.
12.	» »	+ » »			unvollständig geronnen.
13.	» »	ohne Zusatz			nicht geronnen.

Versuch 11.

Milch. — Gekochte Kuhmilch wird in 14 Reagengläser zu 10 c.c. gethan.
Gerinnungsferment : Chymosin.

						GERINNUNG : nach 15 Min.	nach 30 Min.
Reagensgl.	1.	enth. Milch	+ 1 c.c. Chymos.	+ 1 c.c. Chlorcalc.		vollständig	vollständig
»	2.	» »	+ » »	+ 2 » »		»	»
»	3.	» »	+ » »	+ 5 » »		»	»
»	4.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	ungenügend	ungenügend
»	5.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ » » »	vollständig	vollständig
»	6.	» »	+ » »	+ 1 » Natr. oxal.		garnicht	garnicht.
»	7.	» »	+ » »	+ 1 » Stront. nitr.		vollständig	vollständig.

						Gerinnung: nach 15 Min.	nach 30 Min
Reagensgl.	8.	enth. Milch	+ 1 c.c. Chymos.	+ 2 c.c. Stront. nitr.		vollständig	vollständig
»	9.	» »	+ » »	+ 5 » »		unvollständig	vollständig.
»	10.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	garnicht	garnicht.
»	11.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ » » »	»	»
»	12.	» »	+ » »	+ 5 » »	+ » » »	»	»
»	13.	» »	+ » »			ungenügend	nicht ganz vollständig.
»	14.	» »	ohne Zusatz			garnicht	garnicht.

Versuch 12.

Nutrose. — Nutrose ist ein ähnliches Kasein-Präparat wie das Plasmon, nur völlig kalkfrei. Die 5 % Lösung für die Versuche wurde in derselben Weise wie die Plasmonlösung hergestellt. Gerinnungsferment : Chymosin.

14 Reagensgläser zu 10 c.c. Nutroselösung :

Reagensglas	1.	enth. Nutroselösung	+ 1 c.c. Chymosin	+ 1 c.c. Chorcalcium		gerinnt.
»	2.	» »	+ » »	+ » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	gerinnt nicht.
»	3.	» »	+ » »	+ » »	+ » » »	» »
»	4.	» »	+ » »	+ 2 » »		gerinnt.
»	5.	» »	+ » »	+ 5 » »		»
»	6.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ 1 c.c. » »	»
»	7.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 2 c.c. » »	gerinnt nicht.
»	8.	» »	+ » »	+ 1 » Stront. nitr.		» »
»	9.	» »	+ » »	+ 2 » »		» »
»	10.	» »	+ » »	+ 5 » »		» »
»	11.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 2 c.c. » »	» »
»	12.	» »	+ » »	+ 2 » »	+ 1 c.c. » »	» »
»	13.	» »	+ » »			» »
»	14.	» »	ohne Zusatz			» »

Gerinnungsresultat :

Das Reagensglas : No 1. 4. 5. 6 geronnen.

No 2. 3. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14 *nicht* geronnen.

Versuch 13.

Sanose. — In Sanose sind 80 % Kasein und 20 % Albumose enthalten ; das Kasein ist auf diese Weise durch Albumose löslich gemacht.

14 Reagensgläser zu 10 c.c. einer 5 % Sanoselösung werden aufgestellt.

Gerinnungsferment : Chymosin.

Reagensglas	1.	enth. Sanoselösung	+ 1 c.c. Chymosin	+ 1 c.c. Chlorcalc.		gerinnt fest.
»	2.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 c.c. Natr. oxal.	» »
»	3.	» »	+ » »	+ 2 » »		» »
»	4.	» »	+ » »	+ 5 » »		» »
»	5.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 2 c.c. Natr. oxal.	» nicht.
»	6.	» »	+ » »	+ 1 » Stront. nitr.		» schwach.
»	7.	» »	+ 1 » »	+ 2 » »		» schwach.
»	8.	» »	+ 2 » »	+ 5 » »		»

Reagensglas	9.	enth. Sanoselösung	+ 1 c.c. Chymosin	+ 1 c.c. Stront. nitr.	+ 1 c.c. Chlorcalc.	gerinnt.
»	10.	» »	+ » »		+ 10 » »	»
»	11.	» »	+ » »	+ 1 » »	+ 1 » Natr. oxal.	» nicht
»	12.	» »	+ » »	+ 10 » »		»
»	13	» »	+ » »			» »
»	14.	» »	ohne Zusatz.			» »

Gerinnungsresultat :

Die Reagensgläser : No 1. 2. 3. 4. 7. 8. 9. 10. 12 fest geronnen.
No 6. schwach geronnen.
No 5. 11. 13. 14 *nicht* geronnen.

Versuch 14.

Dr. RIEGEL's *Milcheiweiss*. — Reagensgläser zu 10 c.c. einer 5 % Milcheiweisslösung erhalten ausser dem Lab als Gerinnungsferment zugesetzt :

Reagenglas	1. 1 c.c. Natr. oxal.		Gerinnung bleibt aus.
»	2. 1 » » »	+ 1 c.c. Chlorcalcium	» »
»	3. 1 » » »	+ 2 » »	» »
»	4. 2 » » »	+ 1 » »	» »
»	5.	1 » »	» »
»	6.	2 » »	» nach 10 Minuten.
»	7.	5 » »	» » »
»	8.	10 » »	» » 15 Minuten.
»	9. 1 » » »	+ 1 » Stront. nitr.	» bleibt aus.
»	10. 2 » » »	+ 1 » »	» »
»	11. 1 » » »	+ 2 » »	» »
»	12. 1 » » »	+ 5 » »	» »
»	13.	1 » »	» »
»	14.	1 » »	mangelhaft nach 15 Minuten.
»	15.	5 » »	» » »
»	16. Alleiniger Zusatz von 1 c c. Chymos.		Gerinnung bleibt aus.
»	17. Milcheiweiss ohne jeden Zusatz.		» »

Versuch 15.

Eucasin. — Eine 5 % Eucasinlösung wird durch Kochen hergestellt und in 13 Reagensgläser zu 10 c.c. gethan.

Als Gerinnungsenzym diente das Chymosin oder Lab.

						Gerinnungsergebniss nach einer Stunde :
Reagensgl.	1.	enth. Eucasinlösung	+ 1 c.c. Lab	+ 1 c.c. Natr. oxal.		nicht geronnen.
»	2.	» »	+ » »	+ » » »	+ 1 c.c. Chlorcalc.	» »
»	3.	» »	+ » »	+ » » »	+ 2 » »	» »
»	4.	» »	+ » »	+ 2 » » »	+ 1 » »	» »
»	5.	» »	+ » »		+ 1 » »	» »
»	6.	» »	+ » »		+ 2 » »	neigt zum Gerinnen
»	7.	» »	+ » »		+ 5 » »	stark geronnen.
»	8.	» »	+ » »	+ 1 » »		nicht »

						Gerinnungsergebniss nach einer Stunde:
eagensgl.	9.	enth.	Eucasinlösung	+ 1 c.c. Lab	+ 2 » Stront nitr.	nicht geronnen.
»	10.	»	»	+ » »	+ 5 » »	neigt etwas zum Gerinnen.
»	11.	»	»	+ » »	+ 1 » Natr. oxal. + 2 c.c. Stront. nitr.	nicht geronnen.
»	12.	»	»	+ » »		» »
»	13.	»	»	ohne Zusatz.		» »

Versuch 16.

Nutrose und Eucasin. — Da Nutrose und Eucasin beides entkalkte Kaseinpräparate sind, werden sie noch einmal auf ihre Neigung, mit Lab zu gerinnen, vergleichend geprüft. Die hierzu verwendete Nutrose entstammt einer andern Sendung als in Versuch 12—28. Reagensgläser zu 10 c.c. 5 % Lösung werden aufgestellt.

						nach 1/4 Stunde:
Reagensgl.	1.	enth.	Nutroselösung	+ 1 c.c. Lab	+ 1 c.c. Chlorcalc.	nicht geronnen.
»	2.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 1 » »	» »
»	3.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 2 » »	neigt zum Gerinnen.
»	4.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 2 » »	» » »
»	5.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 3 » »	fest geronnen.
»	6.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 3 » »	» »
»	7.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 5 » »	stark geronnen, was fast unmittelbar nach Zusatz von Chlorcalcium geschah.
»	8.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 5 » »	
»	9.	»	Nutroselösung	+ 2 » »	+ 10 » »	
»	10.	»	Eucasinlösung	+ 2 » »	+ 10 » »	
»	11.	»	Nutroselösung	+ 1 » »		nicht geronnen.
»	12.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »		» »
»	13.	»	Nutroselösung ohne Zusatz			» »
»	14.	»	Eucasinlösung ohne Zusatz			» »
						nach 1/2 Stunde;
»	15.	»	Nutroselösung	+ 1 c.c. Lab	+ 1 c.c. Stront. nitr.	nicht geronnen.
»	16.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 1 » » »	» »
»	17.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 2 » » »	» »
»	18.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 2 » » »	» »
»	19.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 3 » » »	» »
»	20.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 3 » » »	» »
»	21.	»	Nutroselösung	+ 1 » »	+ 5 » » »	neigt schwach zum Gerinnen.
»	22.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »	+ 5 » » »	
»	23.	»	Nutroselösung	+ 2 » »	+ 10 » » »	geronnen.
»	24.	»	Eucasinlösung	+ 2 » »	+ 10 » » »	»
»	25.	»	Nutroselösung	+ 1 » »		nicht geronnen.
»	26.	»	Eucasinlösung	+ 1 » »		» »
»	27.	»	Nutroselösung ohne Zusatz			» »
»	28.	»	Eucasinlösung » »			» »

IV. — UEBER DEN EINFLUSS DES NEUTRALEN OXALSAUREN NATRONS UND DES CALCIUMCHLORIDS AUF DAS ERSTARREN VON GELATINE, AGAR-AGAR UND DEN SAFT PEKTINHALTIGER FRÜCHTE.

Obgleich beim Erstarren von *Gelatine* und *Agar-Agar* von einer fermentativen Wirkung nichts bekannt ist, es also a priori anzunehmen war, dass weder Natr. oxal. noch Calciumchlorid irgend einen Einfluss auf die Koagulation ausüben könnten, machte ich in der bekannten Weise einige Versuche mit nicht zu konzentrierten Gelatine- und Agarlösungen. Was ich erwartet hatte, traf ein : das Festwerden nach dem Erkalten vollzog sich völlig ungehindert in allen Fällen und war es gleichgiltig, ob Gelatine resp. Agar in Wasser, Natr. oxal. oder Chlorcalcium aufgelöst wurde. Es bestätigt dieser Befund, dass es sich hierbei nicht um eine fermentative Gerinnung handelt; aber auch wenn man ein Ferment annehmen wollte, so muss dieses anders geartet sein und unter andern Bedingungen seine Wirkung ausüben, als die bisher bekannten Gerinnungsfermente. Da ich bei meinen Versuchen eine durch starkes Kochen hergestellte Agarlösung benutzte, so muss es vor allem auch indifferent gegen Kochhitze bis zu 100° und darüber sich verhalten können.

Seit FRÉMY (1) die Pectase, ein Gerinnungsenzym, für pektinhaltige Stoffe entdeckt und dieselbe in Bezug auf ihr Verhalten und ihre Wirkungsweise von BERTRAND und MALLÈVRE (2) näher studiert worden, wissen wir, dass die Koagulation von Pflanzensäften ein fermentativer Gerinnungsprocess ist, bei dem pectinsaurer Kalk als Gerinnsel ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung bleibt wie die des Fibrins und Caseins nach Ausfällen der Kalksalze aus, tritt aber wieder ein, sobald Calcium (auch Strontium und Barium) wieder zugeführt wird. Durch Kochhitze wird die Koagulation ebenfalls gehindert, wie es scheint aber nicht ganz unmöglich gemacht.

Eine nähere Angabe darüber fehlt.

Nach FRÉMY kommt die unlösliche Form dieses Ferments auch in sauren Früchten vor.

Es liegt nahe anzunehmen, dass dieses Ferment, z. B. auch im ausgepressten Saft der roten Johannisbeere, des Apfels und der Apfelsine enthalten ist.

Ebenso liesse sich denken, dass die Fähigkeit dieser Säfte nach dem

(1) Journal de pharm. et de chim., Tome 26, cit. nach OPPENHEIMER : *Die Fermente und ihre Wirkungen*. Leipzig, 1900.

(2) Siehe OPPENHEIMER, p. 152.



Kochen mit Zucker zu einer äusserst festen und zähen Gallerte zu erstarren auf einer fermentativen Wirkung der Pektase beruhen könnte, wenn nicht vorhin erwähnt worden wäre, dass dieses Ferment durch Aufkochen in seiner Funktion gestört würde.

Freilich ist nicht gesagt, ob diese Störung nur während des Kochakts anhält oder auch über diesen hinaus sich erstreckt; wenigstens ist solches aus der kurzen Notiz von Oppenheimer nicht ersichtlich und das Original der genannten französischen Arbeiten stand mir leider nicht zur Verfügung.

So bin ich denn auch nicht im Stande eine definitive Erklärung für den Vorgang zu geben, den ich bei meinen weiter unten mitgeteilten Versuchen mit dem Saft der roten Johannisbeere, des Apfels und der Apfelsine beobachtete. Wenn ich zu dem Saft dieser Früchte statt Wasser neutr. Natr. oxal. in 1,5 % Lösung zusetzte, den so verdünnten Saft mit Zucker kochte und hernach erkalten liess, so vollzog sich das Erstarren zu Gallert merkwürdig langsam und unvollkommen. Es blieb z. B. der mit Natr. oxal. vergiftete Johannisbeerensaft nach dem Kochen mit Zucker ganz dünnflüssig, während der mit Wasser verdünnte, aber sonst genau ebenso behandelte Saft sich sofort in eine ungemein zähe gallertartige Masse umwandelte. Dasselbe Phänomen konnte, wenn auch in weniger auffälliger Weise beim Apfel- und Apfelsinensaft beobachtet werden.

Nimmt man hier einen fermentativen Vorgang an, bei dem Pektase als koagulierendes Enzym eine Rolle spielt, natürlich in der Voraussetzung, dass sie durch mässig starke Kochhitze nicht gänzlich zerstört wird, so dürfte die Erklärung für die störende Wirkung des Natr. oxal. vielleicht in derselben Thatsache zu suchen sein, die wir bei der Blut- und Caseingerinnung mit Lab kennen gelernt haben, nämlich im Ausfallen des Kalks, der die Gerinnung eminent begünstigt. Dagegen spricht, dass Calciumchlorid keinen Einfluss auf die Koagulation der Fruchtsäfte auszuüben scheint. Der Unterschied in Versuch 5 dieses Kapitels fiel zu wenig charakteristisch aus, ebenso sein Kontrollversuch um daraus den Schluss ziehen zu können, dass Kalkzusatz die Wirkung des Natr. oxal. nicht eintreten lässt, andrerseits bietet er doch eine geringe Stütze für die Annahme einer Fermentation, welche natürlich die Fähigkeit des Ertragens von Kochhitze haben muss.

Es bleibt schiesslich nur die Thatsache sicher bestehen, dass Natr. oxal. das vollständige Koagulieren des Fruchtsafts stört, während Gelatine und Agar-Agar sich absolut indifferent zu diesem Gift verhalten.



VERSUCHSPROTOKOLLE.

Versuch 1.

Gelatine. — Gelatine wird gelöst und zwar:

I. Portion in Wasser.

II. Portion in Natr. oxal. (1,5 %).

III. Portion in Chlorcalc. (1 %).

Das Erstarren vollzieht sich bei Portion I und II ziemlich gleichzeitig (nach c. 30—40 Min.), bei Portion III unbedeutend später. (35—40 Min.)

Die aus den 3 Portionen in verschiedener Weise hergestellten Mischungen erstarren ohne Ausnahme in ungefähr derselben Zeit. Verdünnungen mit Wasser, Natriumoxalat und Kalk brauchen wegen der geringeren Gelatinekonzentration etwas mehr Zeit dazu, aber auch hier ist eine wesentliche Beeinflussung des Starrwerdens durch die verschiedenen Zusätze nicht zu bemerken, was bei Wiederholung des ganzen Versuchs sich bestätigt.

Versuch 2.

Agar-Agar. — Dieser Versuch wird in derselben Weise wie der Gelatineversuch gemacht. Hierbei zeigt sich, dass der 0,5 % in Chlorcalc. gelöste Agar gleichzeitig mit dem in Wasser gelösten nach c. 20 Min. erstarrt. Bei der Natr. oxal.-Agarlösung vollzog sich dieser Process etwa 5 Min. später.

Wiederholung des Versuchs giebt dasselbe Resultat.

Versuch 3.

Johannisbeerensaft. — Für diesen Versuch wird ausgepresster Beerensaft der roten Johannisbeere (ribes rubrum) in 2 gleiche Portionen (*a.* und *b.*) geteilt.

Portion *a.* wird mit einer bestimmten Menge Wasser verdünnt, Portion *b.* mit derselben Menge neutral. Natr. oxal. (1,5 % Lösung).

Resultat nach 7 Minuten langem Kochen mit Zucker zu gleichen Teilen zugesetzt:

Portion *a.* wird schon während des Kochens dickflüssig und zäh und erstarrt nach dem Abkühlen zu einer sehr festen Gallerte.

Portion *b.* bleibt dünnflüssig noch mehrere Tage lang.

Die Kochhitze war in beiden Fällen die gleiche.

Versuch 4.

Apfelsaft. — Einige Aepfel werden unter die Presse gethan; ihr Saft wird aufgefangen und in Porzellanschalen zu 15 c.c. verteilt. 3 Portionen *(a, b, c)* Apfelsaft:

Portion *a.* wird mit 5 c.c. Aq. fontan. verdünnt.

Portion *b.* wird mit 5 c.c. Natr. oxal. (1,5 %) verdünnt.

Portion *c.* wird mit 5 c.c. Chlorcalc. (1 %) verdünnt.

Jede Portion erhält 5 gr. Zucker zugesetzt und wird 15 Minuten lang auf einer vorher regulierten Gasflamme gekocht. Nach dem Erkalten Portion *a.* erstarrt, ebenso Portion *c.*, während Portion *b.* merklich weniger zäh und dickflüssig geworden.

Versuch 5.

Apfelsaft. — Der vorige Versuch etwas modificiert.

2 Portionen (*a.* und *b.*) zu 20 c.c. Saft:

Portion *a.* erhält 4 c.c. Natr. oxal. 1,5 % + 4 c.c. Aq. fontan. zugesetzt.

Portion *b.* erhält 4 c.c. Natr. oxal. 1,5 % + 4 c.c. Chlorcalc. (2 %) zugesetzt.



17 Minuten mit 7 gr. Zucker gekocht, bleibt Portion *a.* nach dem Erkalten flüssiger als Portion *b.*

Wiederholung der beiden Versuche mit Apfelsaft bestätigt das mitgeteilte Resultat.

Versuch 6.

Apfelsinensaft. — Der Saft von 2 Apfelsinen (Citrus Aurantium Risso) wird ausgepresst und aufgefangen.

2 Portionen (*a.* und *b.*) zu 15 c.c. Saft :

Portion *a.* erhält 5 c.c. Aq. fontan. zugesetzt.

Portion *b.* erhält 5 c.c. Natr. oxal. (1,5 %) zugesetzt.

15 Minuten lang mit 7 gr. Zucker gekocht wird Portion *a.* zu einer zähen Masse, während Portion *b* in ganz derselben Weise behandelt dünnflüssig bleibt.

Der Unterschied zwischen Portion *a.* und Portion *b.* ist hier viel auffallender als beim Apfelsaft und fast so deutlich wie in Versuch 3 mit Succus ribis rubri.

Durch Zusatz von Chlorcalcium bleibt das Erstarren, wie es scheint auch beim Apfelsinensaft unbeeinflusst.

Mit diesen Protokollen schliesst die vierte Versuchsreihe im experimentellen Teil der Arbeit. Eine fünfte war in Aussicht genommen und sollte die Oxaminsäure in ihrer Wirkung auf den tierischen Organismus näher studieren, beiläufig auch der Frage näher treten, ob bei dem partiellen Uebergang der Oxaminsäure in Harnstoff Oxalsäure gebildet werden kann, was von SCHWARZ(1) bestritten wird.

Es erwies sich aber das aus der Fabrik bezogene Präparat, mit dem bereits diverse Versuche begonnen waren, als zu verunreinigt und die Beschaffung eines neuen, sicher reinen Oxaminsäure-Präparats ist aus von uns unabhängigen Gründen auf Schwierigkeiten gestossen, so dass die Versuche vorläufig aufgegeben werden mussten.

Das nächste Kapitel bringt einige noch zu erörternde Bemerkungen und fasst die Ergebnisse der *71* mitgeteilten *Versuche* kurz und übersichtlich zusammen.

Schlussbetrachtungen und Ergebnisse.

Ein Blick auf die am Schluss angeführte Oxalsäure-Litteratur überzeugt von dem grossen Umfang derselben. Dabei ist zu beachten, dass die rein chemischen Arbeiten gar nicht, die physiologisch-chemischen nur zum Teil berücksichtigt worden sind und dass vielleicht manche Arbeit nicht angeführt ist, weil ihr Citat nicht aufgefunden werden konnte.

Es ist selbstverständlich, dass bei einer solchen Fülle von Litteratur nicht wenige sich widersprechende Meinungen zu Tage getreten sind. Diese näher zu erörtern ist Sache der allgemein gehaltenen Abhandlungen

(1) Arch. f. experim. Path. und Pharmakol., Bd. 41, Heft 1, p. 60, 1898.



über Oxalsäure und der speciell dieser Säure gewidmeten Abschnitte in den Hand- und Lehrbüchern. Auch so manche der neuern Archivarbeiten bringt eine Zusammenfassung von dem, was die exacte Forschung in der Oxalsäurefrage erreicht, was als sicher hingestellt und was noch bestritten wird. Eine solche zusammenfassende Betrachtung braucht hier also nicht wiederholt zu werden und darum mögen nur einige wenige Bemerkungen, welche das bisher Besprochene ergänzen sollen, noch ihren Platz finden.

Zunächst zur Frage, ob und in wiefern die *Oxalsäure* (resp. das oxalsaure Natr.) als *Herzgift* anzusehen ist.

Seit den zahlreichen Versuchen von RINGER(1), GREENE(2), HOWELL(3) und andern Autoren wissen wir, dass das Herz zum Schlagen die Anregung durch Eiweissbestandteile entbehren kann, dagegen eine gewisse Menge Kalk dazu unbedingt braucht. Es lässt sich das Frosch- oder Schildkrötenherz 24—48 Stunden lang durch Speisung mit der sogenanten RINGER'schen Lösung in seiner Thätigkeit unterhalten; hört aber sofort zu schlagen auf, wenn man das Calcium aus der Lösung entfernt. Da nun Zusatz von Natr. oxal. und Wegnahme des Calcium identische Wirkungen haben müssen, weil Natr. oxal. das Calcium zwar nicht herausnimmt, aber unlöslich und für das Herz unverwendbar macht, so ist die Ursache des Herzstillstandes klar und die speciell das Herz schädigende Wirkung des Natr. oxal. bewiesen.

Insofern sind wir also berechtigt das Natr. oxal. als Herzgift anzusehen (4). Trotzdem beobachtet man häufig, wie ich das z. B. an Fröschen bei akuter Vergiftung gethan, dass das Herz sich noch kräftig kontrahiert, wenn die Lebenszeichen von Seiten des centralen Nervensystems schon längst erloschen sind, dass das Herz also das Ultimum moriens ist.

Die *primäre* Wirkung auf das Centralnervensystem kann der Oxalsäure nach solchen Erfahrungen nicht abgesprochen werden, andrerseits aber auch nicht die vorhin erwähnte spezifische Giftwirkung auf das Herz.

Eine zweite vielfach erörterte Frage ist der von KROHL zuerst

---

(1) Journ. of Physiology, 1883, IV., p. 29 und 270; 1884, V., p. 352; 1885, VI, p. 154; 1886, VII., p. 291; 1887, VIII., p. 20 und 288; 1893, XIV., p. 125; 1894, XVI., p. 1; 1895, XVIII., p. 425.

(2) The Americ. Journ. of Physiology, Vol. II., Nov. 22, 1898, N° 1.

(3) The Americ. Journ. of Physiology, Vol. II, Nov. 22, 1898, N° 1.

(4) In einer neuen Arbeit « Ueber die Giftigkeit der kalkfällenden Mittel » konstatiert FRIEDENTHAL (Vereinsbeilage der Deutsch. med. Wochenschr. 1900, N° 46, pg. 274), dass *oxals. Natr.*, Seifen und Fluornatrium qualitativ und quantitativ ähnlich wirken. Diese Ähnlichkeit spricht sich in der *Wirkung aufs Herz* und auf die Muskeln aus.

beschriebene *Oxalsäure-Diabetes,* nach dem der genannte Autor vergärbaren Zucker im Harn seiner mit Oxalsäure vergifteten Tiere ganz konstant gefunden hatte.

Soweit meine Versuche dieses specielle Gebiet berühren, ist ebenso wie dieses bei KOBERT und KÜSSNER der Fall war, die Gärungsprobe bei mir stets negativ ausgefallen, auch wenn das Kupfersulfat vom Harn stark reduziert wurde. Es handelt sich also bei der reduzierenden Substanz im Harn nach Oxalsäurevergiftung thatsächlich nicht um Zucker (1).

Damit ist aber nicht gesagt, dass unter Umständen nicht doch Diabetes als ein die Oxalsäurevergiftung begleitendes Symptom auftreten kann, nicht etwa deshalb weil Diabetes und Oxalurie als Stoffwechselstörungen häufig zusammen oder einander ablösend beobachtet werden (2), sondern weil wir auch bei andern Vergiftungen, wie z. B. bei der mit der Oxalsäure-Vergiftung in mancher Hinsicht verwandten CO-Vergiftung Diabetes beobachten können, wenn besondere Hilfsbedingungen dazu erfüllt worden sind. So ist kürzlich von VÁMOSSY (3) nachgewiesen worden, dass bei sehr eiweissarmen körperlich herabgekommenen Tieren CO-Diabetes auftritt, während das bei den gut ernährten nicht der Fall ist.

Eine ähnliche Bewandtnis kann es mit der Zuckerharnruhr nach Oxalsäurevergiftung haben. Die Möglichkeit eines Oxalsäure-Diabetes gänzlich zu bestreiten, wäre deshalb verfrüht, ebenso wie es verkehrt ist, in jedem Fall von chronischer Vergiftung durch Oxalsäure oder das Natriumsalz derselben einen Diabetes mellitus anzunehmen.

Auf eine Frage die mich theoretisch beschäftigt hat, brauche ich hier nicht näher einzugehen. Es handelt sich darum, ob die *Oxalsäure* auch beim Menschen ein *Stoffwechselprodukt* ist, was mehrfach bestritten worden ist.

Nach den unter bewährter Leitung ausgeführten Untersuchungen von AUERBACH (35), WESLEY MILLS (155), LÜTHJE (148) und LOMMEL (146) scheint mir diese Frage endgiltig in bejahendem Sinne entschieden zu sein.

Dagegen möchte ich mich gegen eine Behauptung wenden, welche in das Kapitel meiner Gerinnungsversuche hineingehört. Es ist von HARTMANN (4) als eine bekannte Thatsache hingestellt worden, « dass *schwefligsaures Natron nicht nur das Blut vor Gerinnung schützt, sondern auch geronnenes Fibrin wieder aufzulösen vermag* ».

(1) Vgl. u. a. RICHTER (208).

(2) Vgl. FÜRBRINGER (91), KISCH (128), NEIDERT (167), ORZI (180) u. A.

(3) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. Bd. 41, 1898, pg. 273.

(4) *Ueber die Anwendung des Lignosulfits,* München, 1896.

Diesen Satz muss ich als durchaus *falsch* bezeichnen, nachdem ich beim Auffangen des aus der Carotis einer Katze entströmenden Blutes in ein Gefäss mit schwefligsaurem Natron eine fast momentan sich vollziehende Fibrinausscheidung, wie man sie sich nicht vollkommener und deutlicher wünschen kann, habe konstatieren können.

Von einer Auflösung des schon geronnenen Fibrins war ebenfalls keine Rede. Weder stärkere noch schwächere Konzentrationen des schwefligs. Natr. thaten dem Fibrin etwas an. Es war zwischen den in schwefligs. Natr. und den in Wasser oder physiolog. Kochsalzlösung zur Kontrolle eingelegten Fibrinfäden makroskopisch und mikroskopisch nicht der geringste Unterschied zu bemerken, obwohl 3 Tage lang auf die Wirkung gewartet wurde.

Endlich sei hier noch eines in der Gichtsitzung des letzten Pariser med. Kongresses(1) von TEISSIER (Lyon) gehaltenen Vortrages Erwähnung gethan.

In diesem Vortrage sprach Redner den Satz aus : « Man muss Gicht und *gichtischen Rheumatismus* trennen; bei ersterer findet man die *Gewebe überladen* mit Harnsäure, bei letzterem *mit Oxalsäure.* »

Ueber das Entstehen dieser bei gichtischem Rheumatismus anscheinend so reichlich auftretenden Oxalsäuremengen verlautet nichts und ist wohl damit eine bisher ganz unbekannte Erscheinung angedeutet worden.

Vielleicht wird der hingeworfene Handschuh nicht unaufgehoben bleiben und die Anregung zu einem näheren Herantreten an diese Frage geben.

Damit bin ich am Ende der hier eingefügten Bemerkungen und es bleibt mir nur noch eine kurze *Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse* übrig.

Dieselben lassen sich in folgende Sätze kleiden :

1. Es können bei Kaltblütern, speciell beim Frosch und bei der Kröte auch normaler Weise Calciumoxalatkrystalle in der Darmschleimhaut und im Blut der Leiche gefunden werden. Diese wahrscheinlich erst postmortal zur Ausscheidung gelangenden Krystalle kommen sowohl beim Sommer- als auch beim Winterfrosch der Spezies « Rana esculenta » vor und werden ausschliesslich in Form kleiner in Essigsäure und Ammoniak unlöslicher, dem tetragonalen Krystallsystem angehörender, regelmässiger mit scharfen Konturen versehener und durch starke Lichtbrechung deutlich hervortretender Stäbchen und ausgezogener Plättchen beobachtet.

(1) 2—9 Aug. 1900.

2. Hühner (wahrscheinlich alle Vögel) können durch innerliche Eingabe von neutr. oxals. Natr. nicht vergiftet werden; sie werden abgesehen von einer vorübergehenden Diarrhöe überhaupt nicht krank, während die subkutane Applikation des Giftes sie schon in verhältnismässig geringer Dosis tötet. Die Ungiftigkeit des Natr. oxal. für das Huhn bei innerer Darreichung bedarf keiner weiteren Erklärung, wenn man annimmt, dass in den Verdauungswegen des Tieres sich genügende Kalkmengen für die Bildung von unlöslichem und unresorbierbarem Calciumoxalat finden. Angesichts der Thatsache, dass die Exkremente nach Vergiftung per os abnorme, der stattgehabten Zufuhr ungefähr entsprechende Oxalsäuremengen aufweisen, erscheint eine solche Annahme wohlbegründet.

3. Für die Schildkröte ist das oxalsaure Natron in jeder Form der Darreichung ein tötliches Gift und ist die subkutane letale Dosis nur wenig geringer als die innerliche. Die Widerstandsfähigkeit der Schildkröte gegen das Gift ist der des Frosches ungefähr gleich.

4. Bei herbivoren Säugetieren wird das Auftreten einer reduzierenden Substanz im Harn nach Vergiftung mit oxals. Natr. meist vermisst, während sie bei den carnivoren öfter, und wenn mit der freien Säure vergiftet wurde, fast immer beobachtet wird.

Es handelt sich dabei nicht um Zucker, obwohl das gelegentliche Vorkommen von Diabetes mellitus als ein mit der Vergiftung einhergehendes Symptom nicht unmöglich zu sein braucht.

Die Vermutung, dass, wo Kupfersulfatlösung reduziert wird, die Gärungsprobe aber negativ ausfällt, Glucuronsäure die reduzierende Substanz sein könnte, ist mit in Erwägung zu ziehen.

5. Indikanvermehrung nach subkutaner Injektion von Natr. oxal. tritt beim Kaninchen, Meerschweinchen und Igel nicht ein, während sie beim Hunde unzweifelhaft vorkommen kann.

6. Die Auffindung von Calciumoxalatkrystallen in der Niere ist bei allen Tieren als konstantes und absolut sicheres Symptom einer stattgehabten chronischen oder subakuten Vergiftung durch freie Oxalsäure oder neutr. oxals. Natron anzusehen; bei ganz akuter Vergiftung kann sie fehlen.

Der Form nach gehören die in der Niere sich ausscheidenden Krystalle fast ausschliesslich dem tetragonalen System an. In der Mehrzahl der Fälle sind es unregelmässig geformte krystallinische Nadeln von starker Lichtbrechung, deren Enden häufig wie abgebrochen erscheinen und die selten einzeln, meist zu Drusen und Garbenbündeln gruppiert sich finden. Als ihr Hauptsitz in der Niere sind die gewundenen und

gestreckten Kanälchen anzusehen. Der eigentliche in Briefkouvertform sichtbare quadratische Oktaeder kann vorkommen, ist aber höchst selten.

7. Im Knochenmark des Frosches findet schon bei subakuter Vergiftung eine ergiebige postmortale Ausscheidung von Calciumoxalatkrystallen statt. Die hier zur Beobachtung gelangenden Krystalle finden sich als einzelne regelmässig geformte Gebilde und gehören ebenso häufig den tetragonalen als den sphäroiden Formen an.

8. Bei chronischer, seltener bei subakuter Vergiftung, können in der Galle und im Blut, in der Lunge, Leber und Milz, im Magendarmkanal etc. Krystalle von oxalsaurem Kalk nachgewiesen werden. Dieses geschieht jedoch keineswegs konstant. Bei der akuten Vergiftung ist ihr Nachweis selten, ihr Fehlen die Regel.

9. Die Angaben von LOEW, dass Oxalsäure für Hefezellen ungiftig ist und die Gärungsfähigkeit derselben nicht stört, können in vollem Umfange bestätigt werden. Ebenso seine Beobachtung, dass gewisse Protozoengattungen und die meisten höheren Pflanzen durch Oxalsäure und ihre löslichen Salze zu Grunde gehen.

10. Die Blutgerinnung wird durch oxalsaures Natron verhindert, aber nicht unmöglich gemacht; sobald man Kalk zusetzt kann sie noch nach Tagen eintreten. Ueberhaupt spielt der Kalk bei der Fibrinausscheidung, wenn es sich um aus dem Körper entleertes Tierblut handelt, eine massgebende Rolle.

Er kann durch Strontium teilweise, durch Baryum und Magnesium gar nicht ersetzt werden.

11. Chymosingerinnung der Milch wird durch oxals. Natr. gehindert. Dasselbe lässt sich von der Labgerinnung der Kaseinpräparate, wie z. B. Plasmon, Sanose, D[r] RIEGEL's Milcheiweiss, Nutrose und Eucasin sagen. Vermehrte Kalkzufuhr kann die schädigende Wirkung des Natr. oxal. auf die Kaseinausscheidung aufheben. Es ist der Kalk bei der Kaseingerinnung absolut notwendig; wo dieser fehlt, wie z. B. bei Eucasin und Nutrose kann eine spontane Gerinnung mit Lab nicht zu Stande kommen.

Baryum oder Magnesium vermögen ebenso wie bei der Blutgerinnung das Calcium nicht zu ersetzen. Strontium ist in erster Linie dazu angethan den Kalk in seiner die Gerinnung fördernden oder hervorrufenden Funktion zu unterstützen. Es vermag ihn auch zu ersetzen, aber nur dann, wenn mindestens das Doppelte oder Dreifache der erforderlichen Kalkmenge an Strontium zugesetzt wird.

12. Das Erstarren von Gelatine und Agar-Agar bleibt sowohl durch

oxals. Natr. als auch durch Calcium unbeeinflusst. Auf den nach Kochen mit Zucker und Erkalten zu einer festen Gallerte werdenden Beeren- und Fruchtsaft dagegen übt das Natr. oxal. eine verflüssigende Wirkung aus. Kalkzusatz scheint hier indifferent zu sein.

Ich schliesse mit der Erfüllung einer angenehmen Pflicht, indem ich meinem hochgeschätzten früheren Dorpater Lehrer, Herrn Professor Dr. R. Kobert, für das stets rege Interesse, das er mir und meiner Arbeit in reichem Maasse entgegengebracht, auch an dieser Stelle einen warmen Dank ausspreche.

Oxalsäure-Litteratur.

1. * Baumert : Lehrb. d. gerichtlichen Chemie. Braunschweig, 1889-93, p. 373.
2. * Boehm (Naunyn, v. Bolck) : *Intoxikationen.* Leipzig, 1880, p. 62.
3. * Christison : *Abhandlung über die Gifte.* Uebersetzung aus d. Engl., Weimar, 1831, p. 195.
4. * Dragendorff : *Gerichtlich-Chemische Ermittelung von Giften.* Göttingen, 1895, p. 51.
5. * Falck : Lehrb. d. Toxikologie. Stuttgart, 1880, p. 187.
6. * Fröhner : *Toxikologie für Tierärzte.* II. Aufl., Stuttgart, 1901, p. 125. (Verf. teilt auch 2 eigene Versuche am Hunde u. Hammel mit; in beiden Fällen konnten Oxalatkrystalle in den Leberzellen aufgefunden werden.)
7. * Hammarsten : Lehrb. d. physiolog. Chemie. IV. Aufl., Wiesbaden, 1899.
8. * Hoppe-Seyler : Spez. physiolog. Chemie, III, Berlin, 1881.
9. * Husemann : *Toxikologie.* Berlin, 1862. Suppl. Bd., 1867, p. 724.
10. * Husemann-Hilger : *Die Pflanzenstoffe.* II. Aufl., Berlin, 1882, Bd. I, p. 193.
11. * Jaksch : *Die Vergiftungen.* Wien, 1897.
12. * Kobert : Lehrb. d. Intoxikationen. Stuttgart, 1893, p. 216.
13. * Kunkel : *Toxikologie.* Jena, 1899, p. 493
14. * Ladenburg : Handwörterbuch der Chemie. Breslau, 1890, Bd. VIII, p. 386. (Enthält 700 Citate von chemischen Arbeiten über Oxalsäure und ihre Derivate.
15. * Lesser : Atlas der gerichtlichen Medizin. Berlin, 1884. (Abbildungen von Oxalatkrystallen.)
16. * Lewin : Lehrb. d. Toxikologie. II. Aufl., Wien u. Leipzig, 1897, p. 187.
17. * Loebisch : Anleitung der Harnanalyse. II. Aufl., Wien u. Leipzig, 1881, p. 331.
18. * Ludwig : Mediz. Chemie. Wien u. Leipzig, 1895, p. 47.
19. * Maschka : Handbuch der gerichtlichen Medizin. Tübingen, 1881-82, Bd. II, p. 114.
20. * Neumeister : Lehrbuch d. physiolog. Chemie. Jena, 1897, p. 694.
21. * Nothnagel-Rossbach : Handb. der Arzneimittellehre. V. Aufl., Berlin, 1884, p. 341.
22. * Orfila : *Toxikologie.* Uebersetzung v. Krupp. Braunschweig, 1852, p. 142.
23. * Otto : *Ausmittelung der Gifte.* VI. Aufl., Braunschweig, 1834, p. 248.
24. * Salkowski u. Leube : Lehre vom Harn. Berlin, 1882, p. 115 u. 419.
25. * Schäfer : Textbook of Physiology. Edinbourgh & London, 1898. (Abbildung von Calciumoxalatkrystallen aus dem Harn; mannigfaltige Formen.)



26. * STOKVIS : Leçons de Pharmacothérapie. Haarlem et Paris. 1898. Tome II, p. 255.

27. * STRASSMANN : Lehrb. d. gerichtlichen Medizin. Stuttgart, 1895, p. 470. (Abbildung.)

28. ABELES : *Ueber alimentäre Oxalurie.* Wien. klin. Wochenschr., 1892, V. N° 19 u. 20, cit. n. Schm. Jahrb. 235. 240. (Eine alimentäre Oxalurie existiert nicht.)

29. ADLER : New-York Record, Jan. 3., cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1893, I, p. 297. (Beziehung der Oxalurie zu nervösen Krankheiten.)

30. ALISON : The Lancet, Nov. 1850, cit. nach MASCHKA (19). (Vergiftung.)

31. ALLCHIN : The Lancet, I. 6. p. 206, cit. n. Schm. Jahrb., 186, 235. 1880. (Vergiftung.)

32. ALMÉN : Upsala Läkareförenings Förhandl. Bd. 2, H. 4, p. 265, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1868, p. 488. (Rehabilitierung der Theorie von ONSUM (179). Nachweis von Oxalatkrystallen in der Lunge der Maus und der Niere des Meerschweinchens.)

33. ARISTOW : cit. n. St. Petersb. deutsche med. Wochenschr., Bd. 21, 1896. (Russisch erschienene Arbeit über Oxalurie.)

34. ARTHUS und PAGÈS : Du Bois-Reymond's Arch., 1891, H. 5, p. 505, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresb., 1890, I, p. 146.

35. * AUERBACH : *Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper.* Virch. Arch. Bd. 77, 1870. (Oxydation des eingeführten Phenols bei Hunden nicht nachweisbar.)

36. BABINGTON : Dublin med. Journ., Nov. 1864, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

37. BAGE : Austral. med. Journ., 1885, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

38. BALLO : *Ein Beitrag zur Pflanzenchemie.* Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 17, 1884, p. 6, cit. n. KOBERT Jahresberichte, Strassb., 1885. (Physiologische Aufgabe der Oxalsäure besteht in der Zersetzung des schwefelsauren Kalks; Oxalsäure in der Pflanze ist das Rohmaterial zum Aufbau d. Glycol-, Wein-, Apfel- und Bernsteinsäure.)

39. BARHAM : Provinc. med. Journ., 20, 1847, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

40. BARKER : The Lancet, N° 22, 1855, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

41. BATHURST WOODMAN : Lond. med. Tim. and Gaz., Oct. 8, 1864, p. 386, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung; massenhaft Krystalle im Harn.)

42. BAUER : Philadelph. med. and surg. Reporter, April 14, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1883, II, p. 225. (Oxalurie und ihre Behandlung.)

43. BAYLEY : The Lancet, I. 10, p. 406, 1883, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

44. BEALE : The Lancet, Sept. 28, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber.. 1867. I, 458. (Vergiftung.)

45. BENEKE : *Zur Entwickelungsgeschichte der Oxalurie.* Göttingen, 1850 und 1852, cit. n. SALKOWSKI u. LEUBE (24.)
(Verf. beschrieb zuerst neben andern Formen auch die sanduhrförmigen Calciumoxalatkrystalle im Menschenharn.)

46. * BINZ : *Ueber die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids.* Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmak Bd. 4, p. 340. (Chloroxalaethylin.)

47. BISCHOFF : *Ueber die Verteilung von Oxalsäure im Organismus.* Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., Bd. 16, 1883, cit. n. Maly's Jahresber., 13, 82 u. Pharmaceut. Jahresber., 1883-84, 1047, 1093. (Klinorhombische Prismen von Calciumoxalat in der Magenschleimhaut resp. im Magenschleim; Quadratische Oktaeder vereinzelt; Bildung der Krystalle aus dem Chlorcalcium des Magensaftes.)



48. BLOOM : Americ. News, Oct. 14, p. 431, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1893, I, 400.
49. BORODIN : *Ueber diffuse Ablagerung von Kalkoxalat in den Blättern.* Botan. Centralbl., 1893, Nº 20, p. 210, cit. n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 7, 1893.
50. BRADLEY : Med. Times. Septbr., cit. n. Jahresber. über die Fortschr. d. Pharmacie. Jahrg. 9, 1849. (Vergiftung mit Affektion der Stimme.)
51. BROUARDEL : Ann. d'hyg. Serie 3, Bd. 32, p. 335, cit. n. STRASSMAN (27). (Infiltration der Magenschleimhaut mit Oxalsäure bei ulcus ventriculi.)
52. BRUSH : The Lancet, July 1846, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)
53. BUCHHEIM und PIOTROWSKY : *Ueber den Uebergang einiger organischer Säuren in den Harn.* Arch. f. physiol. Heilkunde, 1857, I, p. 124. (Untersuchungsmethode angegeben.)
54. BUISINE : Comptes rendus de l'Acad. des sciences de Paris, 1886, Bd. 103, p. 66; 1887, Bd. 104, p. 1292; 1888, Bd. 106, p. 1426, cit. n. SCHÄFER (25). (Kalksalze der Oxalsäure im Wollschweiss der Schafe enthalten.)
55. BULLINGER : *Ueber die Krystallform des oxalsauren Kalks in medizinischen Pflanzendrogen.* Vierteljahresschr. f. ger. Med. Bd. 18, H. 1, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1899, I, 375.
56. CANTANI : *Theorie und Therapie der Oxalurie,* in Spez. Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. T. II, deutsch v. Hahn, Berlin, 1880, Zeitschr. f. Therapie 3, Nº 14, cit. n. Maly's Jahresber., 15, 449.
57. CASALI : cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1883-84, p. 574. (Nachweis der Oxalsäure im Essig.)
58. * CASPARI, W. : *Ueber chronische Oxalsäurevergiftung.* Inaug.-Dissert., Leipzig, 1895; BIEDERMANN's Centralbl für Agriculturchemie, 26, 5, 29, cit. in Maly's Jahresber., 27, 711. (Fütterungsversuche bei Hunden und Kaninchen.)
59. CAVAZZANI : *Dell'azione dell'ossalato di patassio sul plasma musculare quale contributo alla dottrina della sua contrazione e di un nuovo antagonismo farmacologico.* Bibliogr. Ital., II, p. 103. (Oxalsäure und Kalk sind Antagonisten.)
60. CHEVALLIER : Annal. d'Hygiène publ., janv.-avril 1850, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung mit oxals. Kali.)
61. CHRISTISON und COINDET : *An experimental inquiry of poisoning by oxalic acid.* Edinbourgh med. Journ., 19, 1823, aus d. Englischen v. KÜHN, Leipzig, 1824, cit. und besprochen in CHRISTISON (3).
62. CHRISTISON und WEBB : Lond. med. Tim. and Gaz., Oct. 15, 1859, cit. n. MASCHKA (19). (Verf. betonen eine durch Oxalsäure bewirkte Nierenreizung.)
63. COUPIN, H. : Comptes rendus 130, p. 791, cit. n. Apothekerzeitung, 1900, Nº 98. (Baryumoxalat neben andern Baryum- und Calciumverbindungen wegen der geringen Löslichkeit für Getreidepflanzen nicht giftig.)
64. * CURCI : *L'azione biologica dell'acido ossalico e dei suoi derivati in relazione con la constitutione atomica.* La Terapia med., 1892, Nº 9—10, Arch. ital. d. biologie, 18, 329, cit. in Hermann's Jahresber. d. Physiol., 1892.
65. CYON, M. : *Ueber die toxische Wirkung der Baryt- und Oxalsäureverbindungen.* Arch. von Reichert und Du Bois-Reymond, 1866, p. 196, cit. n. KOBERT und KÜSSNER (133). (Oxalsäure ist ein Herzgift; Theorie von ONSUM (179) verworfen.)
66. CZAPEK : *Beiträge zur Kenntnis der Oxalsäureausscheidung im Menschenharn.* Prager Zeitschr. f. Heilkunde, 1881, 2, p. 345, cit. nach Schm. Jahrb., 202, 20.



67. DA COSTA : Americ. Journ. of the med. sc., January 1893, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1893, II. 284. Schm. Jahrb. 246, 39, 42. (Oxalurie bei Albuminurie.)

68. DABS : Brit. med. Journ. March 6, 1886, p. 442, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1886, p. 452. (Vergiftung.)

69. DAMON : cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1883-84, p. 574. (Oxalsäuregehalt der « pieplant ».)

70. DEANE : Provinc. med. Journ., 1851, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

71. DEBOUT D'ESTRÉES : *Oxaluria, especialy in its relations to uric acid.* New-York med. Record, 8. Juli 1888. (Oxalurie steht mit Gicht in engstem Zusammenhang.)

72. DIRMOSER : Wiener med. Wochenschr., 1899, N° 41. (Bei Hyperemesis gravidarum Oxalsäuremenge des Harns vermehrt.)

73. DOMINICIS : Wiener med. Wochenschr., 1896. N° 18—20. (Oxalurie.)

74. DOUGALL : Glasgow med. Journ., May, p. 338, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1872, p. 584. (Vergiftung eines 3-jährigen Knaben mit Ausgang in Genesung.)

75. DUCKWORTH : *Notes on artificial production of oxaluria.* Med. Times and Gaz., 1867, Bd. 1, p. 219, cit n. FÜRBRINGER (92).

76. DUNLOP : Edinbourgh med. Journ. Jan., 1896. cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1896, I, 147, 275.

77. DUNLOP : Rep. of the Labor. of the Coll. of Physic. Edinb., 6, p. 116, cit. n. Schmidts Jahrb., 256, 107. (Ueber Oxalsäureausscheidung im Harn ; d. Oxalsäure stammt aus der Nahrung allein ; Oxalurie kein pathologischer Zustand, beruht wesentlich auf Hyperacidität.)

78. * EBSTEIN und NICOLAIER : *Ueber experimentelle Erzeugung von Harnsteinen.* Wiesbaden, 1891.

79. EBSTEIN und NICOLAIER : *Ueber die Wirkung der Oxalsäure und einiger Derivate derselben auf die Niere.* Virch.-Arch., Bd. 148. p. 366, 1897.

80. ELLIS : The Lancet, II. N° 10, Sept. 1864, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

81. ELLIS : Bost. med. Journ., 1888. Jan. 19. (Oxalurie ; Uebersicht derselben ; Oxalsäure-Gärung im Darmkanal.)

82. EMMERLING : Ber. d. chem. Gesellschaft, Bd. 29, p. 2725. (Bei Zersetzung von Eiweiss durch staph. pyog. aureus entsteht Oxalsäure.)

83. ERDTMANN : New-York med. Record. Sept. 13, p. 461, cit. n. Schm. Jahrb., 257, 191. (Vergiftung.)

84. ESBACH : *L'oxalurie.* Bull. gén. de Thérap., 15, V, 1883.

85. FESER und FRIEDBERGER : *Oxalsaurer Kalk im Pferdeharn.* Zeitschr. für prakt. Vet.-Wiss. Bern, 1874, N° 2, cit. n. Maly's Jahresb., 1875, Bd. 4, p. 231. (Abbildung.)

86. FONLERTON : *On the association of oxalate of lime in the urine with haematurie or haemoglobinurie.* The Lancet, 1890, Oct. 4, p. 709, cit. n. KROHL (137).

87. FOURCROY : *Système de connaissances chimiques.* Paris, 1801, cit. n. NEUMEISTER (20): (Erster Nachweis von Oxalsäure im Harn.)

88. * FRAENKEL : *Ueber Oxalsäurevergiftung.* Zeitschr. f. klin. Med., 1881, II. (Abbildung ; Beobachtung und Besprechung einer Vergiftung durch Oxalsäure ; im Anschluss daran eigene Versuche am Kaninchen mit eingehendem mikrokrystallographischem Bericht über den Harn- und Nierenbefund.)

89. FRAZER : Edinb. Med. and Surg. Journ., 14, 606, cit. n. CHRISTISON (3). (Vergiftung.)



90. FRICK : *Remarques sur la diathèse d'oxalate de chaux et sur son traitement.* Gazette des hôpitaux, 1849, p. 452, cit. n. FÜRBRINGER (92).

91. * FÜRBRINGER : *Beobachtungen über einen mit hochgradiger Oxalurie und Oxaloptyse komplizierten Fall von Diabetes mellitus mit eigentümlichem Verlauf, nebst Bemerkungen über die Erscheinungsform des oxalsauren Kalks im Harnsediment.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 16, 1875, p. 499. (Abbildung v. Krystallformen auf Taf. VIII des Archivbandes.)

92. * FÜRBRINGER : *Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 18, p. 143-192, 1876. (Oxalsäure, normaler Harnbestandteil. Retardation oder Beschleunigung des Stoffwechsels können Oxalsäuresteigerung im Harn bedingen, was jedoch nicht konstant vorzukommen braucht. Einfuhr von Natr. bicarbon., Aq. Calcis, harnsauren Salzen steigert nicht notwendig die Oxalsäure-Ausfuhr mit dem Harn. Chemischer Nachweis von Oxalsäure im Harn besagt mehr als der mikroskopische.)

93. FÜRBRINGER : Med.-Chir. Rundschau, 1893, 741, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1893, 356. (Bemerkung zum Nachweis der Oxalsäure im Harn.)

94. GAGLIO : *Sulla formazione del acido ossalico nell'organismo animale; nuove esperienze.* Arch. p. le sc. med., 1883-84, VII, No 26, p. 385, cit n. Kobert's Jahresber., über d. Fortschritte der Pharmakotherapie. Strassb., 1885, I, p. 174, u. Maly's Jahresber., 14, 427. (Künstliche Erzeugung von Oxalatkrystallen in der Harnblase des Frosches; Muskeln, Sitz der Oxalsäurebildung; Mucin wirkt günstig auf die Bildung von Oxalatkrystallen ein; Lösung von Mucin vermischt mit etwas Kalkwasser und oxalsaurem Ammon. giebt Quadratoktaeder.)

95. * GAGLIO : *Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im tierischen Organismus.* Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakol., 1887, Bd. 22, p. 235. (Oxydation der Oxalsäure nicht nachweisbar.)

96. GALLOIS : *Mémoire sur l'oxalat.* Gaz. méd. de Paris, 1859, cit. n. Schm. Jahrb., 109, 159. und SALKOWSKI u. LEUBE (24).

97. GEOGHEGAN : The Dublin Med. Press, 1846, No 379, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

98. GEUE : *Ueber die Wirkung der Oxalsäure auf den Froschorganismus.* Würzburg, 1891. (Oxalsäure ein den Herzmuskel affizierendes Gift.)

99. GIESSLER : *Die Lokalisation der Oxalsäure in den Pflanzen.* Jena'sche Zeitschr. f. Naturw. N. F. 20, 3/4, p. 344, cit. n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 7, 1893.

100. GIUNTI : Annal. d. Chim., 1897, Oktob. 25, p. 334, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1897, I, 369, und Maly's Jahresber., 27, 80. (Oxalsäure wird bei Menschen und Säugetieren oxydiert, bei Vögeln nicht.)

101. GOLDING-BIRD : *Lectures of the physical and pathological characters of urinary deposits.* Deutsch Wien, 1846, cit. n. SALKOWSKI und LEUBE (24). (Mikroskopischer Nachweis des Kalkoxalats im Harn.)

102. GOODFELLOW : Brit. med. Journ., May 20, p. 532, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1871, I, 337. (Vergiftung.)

103. * GOTTLIEB : *Ueber die quantitative Bestimmung des Harnstoffs in den Geweben und den Harnstoffgehalt der Leber.* Arch. f. exper. Pathologie u. Pharmakol., Bd. 42, 1899, p. 228. (Angabe über den Grad der Löslichkeit der Oxalsäure in Aether; 100,0 gr. Aether lösen 1,5—1,6 gr. Oxalsäure.)

104. GRAY : Med. Press, 1882, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

105. GUNN : Pharm. Journ., No 1221, 408, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1894, p. 351. (Qualitativer Nachweis von sehr geringen Mengen Oxalsäure durch Ferrophosphat.)

106. GUYARD : *Einwirkung der Oxalsäure auf Chlorate, Bromate, Jodate.* Bulletin de la Société chimique de Paris. Bd. 31, p. 299.

107. HAAS : *Ueber Oxalurie mit Beobachtung an einem neuen Fall dieser Stoffwechselstörung.* Inaug. Dissert., Bonn, 1894, cit. n. NEUMEISTER (20). (Litteraturangaben enthalten.)

108. HAMLETH und PLOWRIGHT : Chemic. News, 36, 93, 94. (Oxalsäure als Bestandteil verschiedener Pilzsorten.)

109. * HAMMERBACHER : *Zur Physiologie der Oxalsäure.* Pflüg. Arch., Bd. 33, 1884, p. 89. (Nach Zusatz von Natr.-bicarbon. zur Nahrung nimmt beim Hunde die Oxalsäure im Harn an Menge zu ; Zusammenhang zwischen Oxalsäure und Harnsäure besteht nicht. Zuführen von Harnsäure mit der Nahrung vermehrt nicht die Oxalsäure im Harn.)

110. * HARNACK, E. und V. D. LEYEN, ELSE : *Ueber Indikanurie in Folge von Oxalsäurewirkung.* Zeitschr. d. physiol. Chemie v. Hoppe-Seyler, Bd. 29, 1900.

111. HART : The Lancet, Okt. 1, p. 875, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1898, I, 377 (Vergiftung.)

112. HEBB : The London Medical Repos, 22, p. 476, No 132, 1824, cit. n. CHRISTISON (3). (Vergiftung.)

113. HERAPATH : Lond. Med. Tim. and Gaz., April 25, 1868, p. 333, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

114. HERTZ : *Chloroxalaethylin toxisch und pharmakodynamisch untersucht.* Bonn, 1875.

115. HEYMANS : *Ueber d. relative Giftigkeit der Oxal-, Malon-, Bernstein- und Brenzweinsäure, sowie ihre Natronsalze.* Arch. v. Du Bois-Reymond, 1889, p. 168, cit. n. Maly's Jahresber., 19, 78.

116. * HINDESS : Inaug.-Dissert. Dorpat, 1886. (Abbildung v. Calciumoxalatkrystallen Taf. B.)

117. * HOLTZNER : *Ueber d. physiologische Bedeutung des oxalsauren Kalks.* Flora, 1867.

118. HOOD : The Lancet, I, Febr. 20, 1886, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresb., 1886, I. (Vergiftung.)

119. HOWELL : *The action of oxalate solutions on nerve and muscle irritability and rigor mortis.* The Journ. of Physiology 16, 5/6, p. 476, cit n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 8, 1894. (Verf. untersuchte den Ischiadicus und Gastrocnemius bei Fröschen und Schildkröten nach Durchspülung des Gefässsystems mit 0,4 % Natr. oxal. Lösung. Die Erregbarkeit wird aufgehoben).

120. HUNT : Med. Tim. and Gaz., Jan. 12, 1878, p. 37, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresb., 1878, I, 405, u Schm. Jahrb., 183, 129. (Anwendung von Kalk bei Oxalsäurevergiftung mit gutem Erfolge.)

121. HUSEMANN : *Zuckerkalk als Antidot bei Carbolsäure- und Oxalsäurevergiftung.* Jahrb. f. Pharm., 1871, p. 129.

122. * HUSEMANN : *Oxalsäure.* Aufsatz in Eulenburg's Realencyklopädie der gesammten Heilkunde. Bd. 18, 1898.

123. JACKSON : Lond. Med. Gaz., Dec. 1840, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung durch Kaliumbioxalat.)

124. JACKSON und MARION : Boston Med. and Surg. Journ., 93, N° 16, p. 445, Oct. 14, 1875, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

125. JOHNSON : Brit. Med. Journ., April 1881, p. 640, cit. n. Schm. Jahrb., 194, 21, und Virch.-Hirsch Jahresber., 1881, I, 428. (Vergiftung).

126. JOHNSON : Brit. Med. Journ., 44, 1883, N° 24, p. 508; 15, 1883, N° 13, p. 145, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1883-84, p. 1092.

127. KISCH : *Zur Kenntnis der Oxalsäureausscheidung bei Lipomatosis universalis.* Berlin. klin. Wochenschr., 1892, N° 15, cit. n. Schm. Jahrb., 237, 139. (Marienbader Entfettungskur wirkt günstig auf die vermehrte Oxalsäureausscheidung.)

128. KISCH : *Ueber Oxalsäureausscheidung bei Diabetes mellitus.* Deutsch. Med. Wochenschr., N° 28, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1893, II, 61.

129. KISCH : *Zur Lehre von der Oxalurie.* Wiener klin. Wochenschr., N° 18, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1894, II, 242.

130. KISCH : *Ein Beitrag zur pathol. Oxalurie.* Centralbl. f. d. Harn- und Sexualorgane, 7, 4, p. 185, cit. n. Centralbl. d. Physiol., Bd. 10, 1896.

131. KISCH : *Ueber den Einfluss von Trinkkuren mit alkalischem Mineralwasser auf Oxalsäureausscheidung im Harn.* Therap. Monatshefte. 10, 3, 1896, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1896, I, 378, und Schm. Jahrb., 255, 170. (Vicarieren von Zucker- u. Oxalsäureausscheidung im Harn.)

132. KLOSTERMANN : *Dissertatio inauguralis de acidi oxalici in organismum animalem efficacia experimentis novis illustrata.* Berlin, Febr., 1824. (Oxalsäure hat die Eigenschaften aller andern ätzenden Säuren.)

133. * KOBERT und KÜSSNER : *Die experimentellen Wirkungen der Oxalsäure.* Virch. Arch., Bd. 78, 1879, p. 209; Nachtrag in Virch. Arch., Bd. 81, 1880. (Oxalsäure kein Herzgift, wirkt in erster Linie auf das Centralnervensystem. Typisch für Oxalsäurevergiftung : intra vitam Oxalatkrystalle und reduzierende Substanz im Harn, postmortal Krystalle in den graden und gewundenen Harnkanälchen der Niere.)

134. * KOCH, R. : *Wirkung der Oxalate auf den tierischen Organismus.* Dorpater Dissert., 1879. Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 14, 1881. (Giftige Elementarwirkung der Oxalate auf Muskel- und Nervengewebe. Das centrale Nervensystem wird primär gelähmt. Oxalsäure ist ein Herzmuskelgift.)

135. KOHL, F. G. : *Anatomisch-physiologische Untersuchungen der Kalksalze und der Kieselsäure in den Pflanzen.* Marburg, 1889. (Vollständige Angaben über Calciumoxalat in Pflanzen und 8 gute lithogr. Tafeln.)

136. * KOPPEL, H. : *Litterarische Zusammenstellung der 1880-1890 in der Weltlitteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen durch Blutgifte.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1891. (Oxalsäurevergiftungen, p. 42-47.)

137. * KROHL, P. : *Zur Kenntnis der Oxalsäure und einiger Derivate derselben.* Inaug.-Dissert. Dorpat, 1891, abgedruckt in KOBERT's Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat, Bd. 7, 1891, p. 130. (Vögel werden vom Natr. oxal., per os eingegeben, nicht krank. Auftreten von Zucker im Harn nach Darreichung von Natr. oxal. konstant. Dieser künstlich hervorgerufene Diabetes wird durch Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes erklärt.)

138. KÜHN, C. G. : *Progr. de Salis Acetosellae venenata virtute.* Lipsiae, 1824, cit. n. MASCHKA (19).

139. LESCŒUR : Compt. rend., 104, cit. n. Maly's Jahresber., 17, 52. (Oxalsäure krystallisiert mit mehr als 2 Mol. Wasser.)

140. * LESSER, A. : *Die anatomischen Veränderungen des Verdauungskanals durch Aetzgifte.* Virch. Arch., Bd. 83, 1881. *Vergiftung mit Oxalsäure.* p. 218. (Oxalsäurevergiftungen von denen durch Mineralsäuren wohl unterschieden. Ausschlaggebend Calciumoxalatkrystalle; krystallinische Niederschläge an der Magenschleimhaut; grosse Krystallmengen in den gewundenen Harnkanälchen, Glomeruli frei von Krystallen.)

141. LINTNER und DÜLL : *Ueber den Aufbau der Stärke durch die Wirkung der Oxalsäure.* Ber. d. d. chem. Ges., 28, p. 1522, cit. n. Centralbl. f. Physiol. Bd. 10, 1896.

142. LOEVY : *Ueber einen Fall von Pylorusstenose nach Oxalsäurevergiftung.* Dissert. Berlin, 1896 (aus der III. Mediz. Klinik in Berlin.)

143. LOEW : *Studium der Oxalatgiftwirkung auf Pflanzenzellen.* Flora, 1892, p. 375 und 385, cit. n. LOEW (144).

144. * LOEW : *Ueber die Giftwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze.* Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 39, 1892, No 32, p. 570. Ref. in Maly's Jahresb., 22, 426.

145. LOEW : *Ein natürliches System der Giftwirkungen.* München, 1893, cit. n. Biolog. Centralbl., 13, 385.

146. * LOMMEL : *Ueber die Herkunft der Oxalsäure im Harn.* Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 63, 1899, p. 599. (Oxalsäure entsteht vorwiegend im Organismus selbst; aus der Nahrung stammen nur ganz geringe Mengen. Oxalsäureausscheidung unabhängig von der Eiweisszersetzung. Nucleinreiche oder leimhaltige Kost vermehrt die Oxalsäureausscheidung.)

147. LOOKE : *The action of sodium oxalate on voluntary muscle.* Journal of Physiol., V. 15, No 1 und 2, p. 119, cit. n. Hermann's Jahresberichte der Physiol., 1893, p. 108. (Muskelwirkung des Natriumoxalats besteht in Reiz mit nachfolgender Lähmung und Starre; Kalkzalze heben zum Teil diese Wirkung auf.)

148. LÜTHJE : *Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure.* Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 35, H. 3 und 4, p. 271, 1898, cit. n. Schm. Jahrb., 260, 4. (Oxalsäure ist ein Stoffwechselprodukt. Kohlehydrate als Nahrung sind ohne Einfluss auf die Oxalsäure im Harn.)

149. MARFORI : *Ueber die Umwandlung einiger Säuren der Oxalsäurereihe im menschlichen Organismus.* Ann. di chim. e di farmacol., 1890, 12, p. 250, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1890, I, 446, und Maly's Jahresb., 20, 70, und 22, 72. (Eine Verbrennung der Oxalsäure im Organismus findet statt. Ca- und Na-Salze der Oxalsäure verbrennen in grösserer Quantität als die freie Säure. Umwandlung in Oxalsäure ausgeschlossen.)

150. MARFORI : *Sul contegno dell acido ossalico nel'organismo.* Annal. di Chim., Maggio, p. 193, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1896, I, 360.

151. MARFORI : Annali di Chim., Maggio, p. 202, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresb., 1897, I, 369. Maly's Jahresber., 27, 80. (Verbrennung der Oxalsäure im Organismus befürwortet. Die Ansicht von BUCHHEIM und PIOTROWSKY (53) richtig, die von POHL (196) falsch.)

152. MAYER : *Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Oxalbasen.* Bonn, 1881.

153. MENDELSOHN : Charité-Annal., 12, p. 183, 1887, cit. n. Schm. Jahrb., 215, 144. (Acht Fälle von Oxalsäurevergiftung.)



154. * MEYER, H. und FEITELBERG : Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 17, p. 304. *Studien über die Alkalescenz des Blutes.* (Nach Einführung von Natr. oxal. subcutan geht bei der Katze der CO_2-Gehalt des Blutes auf die Hälfte herab.)

155. MILLS, W. : *Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn.* Virch. Arch., Bd. 99, 1885, p. 305.

156. MITSCHERLICH : *De acidi acetici, oxalici...... effectu......* Berlin, 1845. (Nierenbefund wechselnd; Verf. gelangt zum Schluss, dass Oxalsäure im ganzen unschädlich sei.) Cit. n. KOBERT und KÜSSNER (133).

157. MONTAGNON : Lyon Med., 1886, 51, N° 2, p. 45, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresb., 1886, I. (Akute Vergiftung.)

158. MOORE : Path. Tr., 33, 140, 1881-82, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

159. MOSLER : Virch. Arch., Bd. 37, p. 45.

160. MÜLLER : cit. n. Pharmac. Jahresber., 1874, p. 451. (Vergiftung durch saur. oxalsaures Kali; excitus letalis.)

161. MÜLLER : *Ueber die Entstehung von Kalkoxalatkrystallen in pflanzlichen Zellmembranen.* Inaug.-Diss., Leipzig, 1890, cit. n. Centralbl. f. Physiol. Bd. 7, 1893.

162. * MUNK : *Oxalurie.* Aufsatz in Eulenburg's Realencyklopädie der gesammten Heilkunde, Bd. 18, 1898.

163. MUNK und LEYDEN : Berl. klin. Wochenschr., 1864, 50, 51, cit. n. HUSEMAN (9). (Verf. wollen fettige Degeneration nach Oxalsäurevergiftung konstatiert haben.)

164. * MUNZER : *Zur Kenntnis der Vergiftungen durch Oxalsäure.* Inaug.-Diss., Berlin, 1887.

165. * MÜRSET, A. : *Untersuchungen über Intoxikationsnephritis (Alloin, Oxalsäure).* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 19, 1885, p. 310.

166. NATHUSIUS : *Einiges über den Einfluss der Oxalsäure in Futterstoffen.* Zeitschr, d. Ver. f. Rübenzuckerindustrie d. Deutsch. Reichs, 1897, cit. n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 11, 1897. (Versuche an Schafen. Oxalsäurereiches Futter macht die Knochen kalkärmer und fettreicher. Kohlensaurer Kalk paralysiert diese Wirkung. Rhachitische Erscheinungen nicht beobachtet.)

167. * NEIDERT : *Oxalurie und nervöse Zustände.* Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 37, 1890, N° 34, p. 590. (Oxalurie bei 2 mit Diabetes mellitus hereditär belasteten Individuen; Oxalurie oder Oxalaemie ist eine Krankheit sui generis.)

168. NEUBAUER : *Ueber Zersetzung der Harnsäure im Tierkörper.* Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 99, 1856.

169. NEUBAUER : Arch. f. wissensch. Heilkunde, 1858.

170. NEUBAUER : Landwirtsch. Versuchsst., 1873, 427, und Annal. œnol., 4, 499, 115. (Oxalsäure als Bestandteil des Weinlaubs und der Rebthränen.)

171. NEUBAUER und VOGEL : *Harnanalyse.* Wiesbaden, 1890. (Nachweis und Bestimmung der Oxalsäure; Untersuchungsmethode.)

172. * NEUBERG, A. : *Toxikologische Studien über einige organische Säuren.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1893. (Wirkung der Oxalsäure aufs Herz macht sich beim Frosch früher bemerkbar als die Lähmung des Nervensystems. Zu den Symptomen der Oxalsäurevergiftung gehört auch das Auftreten von Zucker und Eiweiss im Harn.)

173. * NEUBERGER : *Ueber die Kalkablagerungen in den Nieren.* Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 27, 1890, p. 39. (Oxalsäurevergiftung charakterisiert durch



starke Ablagerung von oxalsaurem Kalk in den Nieren, dessen Krystalle bei der Färbung der Nierenschnitte mit Haematoxylin keine Spur von Farbe annehmen.)

174. NEUMANN : Charité Annal., 8, p. 528, 1883, cit. n. Schm. Jahrb., 202, 19, und Virch.-Hirsch Jahresb., 1883, I, 428. (2 Vergiftungen.)

175. * NICKEL, O. : *Experimentelle Beiträge zur quantitativen Bestimmung der Oxalsäure im Harn.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 11, 1887, p. 186.

176. NURSEY : The Lancet, I, 18, p. 680, cit. n. Schm. Jahrb., 186, 235, 1880. (Vergiftung.)

177. OGILOY : The Lancet, Aug. 1845, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

178. OLIVER : Brit. med. Journ., Sept. 14, 1895, p. 660, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1895, I, 361, und Schm. Jahrb., 257, 191. (Vergiftung.)

179. * ONSUM : Virch. Arch., Bd. 28, 1863, p. 233. (In Obturation der Lungenarterien durch im Blute gebildetes Calciumoxalat besteht die Giftwirkung der Oxalsäure.)

180. ORSI : Gazz. Lombard N° 1, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1890, II, 279. (Diabetes kombiniert mit Oxalurie.)

181. OSBORNE : Lond. med. Times, Febr. 1850, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

182. O'SHEA : The Lancet, Sept. 1845, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)

183. PARK, R. : Glasgow med. Journ., Sept. 1888, p. 179, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1889, I, 401. (Vergiftung.)

184. PARROT und ROBIN : Rev. de méd. et chir., Mai 1879. (Oxalsaurer Kalk im Harn ikterischer Neugeborenen.)

185. PAULUS : *Akute Oxalsäurevergiftung.* Inaug.-Dissert., Göttingen, 1897.

186. PEREY : *Diss.-Inaugur. de acidi oxalici vi venenata.* Edinb., 1821, cit. n. CHRISTISON (3).

187. PETRUSCHKY : Deutsche Med. Wochenschr., 17, 20, 1891, cit. n. Schm. Jahrb., 231, 15. (Einfluss der Oxalsäure auf die alkalische Reaktion der Körpersäfte.)

188. PETTERUTI : *Oxalurie,* cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1887, 202.

189. PEYBIE : cit. n. Schm. Jahrb., 67, 52, 1850. (Oxalurie ist eine endogene Toxikose.)

190. PFEFFER : *Bildungsbedingungen der Oxalsäure in Pilzen.* Ber. d. Sächs. Acad. der Wissensch., 1891, p. 24, cit. n. Maly's Jahresber., 21, 336.

191. * PFEIFFER : Arch. der Pharmac., 1878, Bd. 10, p. 544. (Verf. wendet sich gegen die Annahme von UPPMAN (247), dass Oxalsäure ungiftig; Magendarmkanal enthält beim Hunde normaler Weise viel Kalkphosphat, wodurch erklärlich, dass dieses Tier durch Oxalsäure per os nicht vergiftet wird.)

192. PFEIFFER : *Ueber Oxalsäure-Nierensteine und über Oxalurie.* Centralbl. d. Harn- und Geschlechtskrank., 6, p. 281, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1895, II, 386.

193. * PIERALLINI, G. : *Ueber alimentäre Oxalurie.* Virch. Arch., Bd. 160, p. 173, 1900. (Auch die unlöslichen Salze der Oxalsäure resorbierbar. Aufnahme von Oxalsäure mit den Nahrungsmitteln bedingt eine Zunahme der Ausscheidung.)

194. PIERING : *Ein Fall von Scheidenstenose nach Verätzung mit Oxalsäure.* Arch. f. Gynakol., 54, 1, p. 72, 1897, cit. n. Schm. Jahrb., 257, 164.

195. PIOTROWSKY : *De quorundam acidorum in organismo humano mutationibus.* Inaug.-Dissert, Dorpat, 1856.

196. * POHL : Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakol., Bd. 37, p. 413, 1896. (Oxalsäure im Organismus nicht oxydierbar.)

197. POMMER : Salzburger Med.-Chirurg. Zeitung, 1828, Bd. 2, p. 203.



198. Poulet : *De l'action emménagogue de l'acide oxalique.* Arch. de toc., juin 30, Gaz. hebd. de méd., No 28, p. 328, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1886, I und II. (Therapeutische Wirkung der Oxalsäure bei Menstruationsbeschwerden.)

199. Primavera und Cardarelli : *L'ossaluria.* Il Morgagni, Jan.-Apr., cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1879, I, 222. (Aetiologie der Oxalurie.)

200. Prout : *Krankheiten des Magens und der Harnorgane.* Leipzig, 1843, Uebersetzung von Krupp, p. 156, cit. n. Salkowski und Leube (24). (Oxalsäure-Diathese ist eine selbständige Krankheit, welche mit dyspeptischen und nervösen Erscheinungen einhergeht.)

201. Rabuteau : *Ueber die Eliminationsweisen und die toxischen Wirkungen der Oxalsäure und der Oxalate.* Gaz. méd. de Paris, 1874, No 6, p. 74, No 7, p. 92, cit. n. Maschka (19). (Bei Vergiftung mit Natr. Oxal. findet sich das Blut kirschrot verfärbt; die Oxalsäure erscheint im Harn unzersetzt.)

202. Ralfe : Lyon. méd., No 17, p. 270, 1882, cit. n. Schm. Jahrb., 202, 25. (Oxalurie.)

203. Rave und Klostermann : Harless Jahrb. d. deutsch. Mediz. u. Chirurgie. Suppl,, Bd. II, p. 177, cit. n. Kobert und Küssner (133). (Chem. Nachweis der Oxalsäure.)

204. Reale und Boeri : *Ueber die Bildung von Oxalsäure im Organismus bei Sauerstoffmangel.* Wien. Med. Wochenschr., 1893, No 38, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1893, I, 121, und Maly's Jahresber., 1893, Bd. 23, p. 409. (Gesteigerte Oxalsäurebildung bei Asphyxie unter gleichzeitiger Bildung von Milchsäure und Glycose.)

205. Reichold, H. : *Vergiftung durch Oxalsäure und ihre Salze.* Friedreichs Blätter f. gerichtl. Med., 48, 222-32, 249-72, cit. n. Maly's Jahresber., Bd. 29, 1899.

206. Reinke : Pharmaceut. Zeitung, Berlin, 1882, p. 657, cit. n. Pharmac. Jahresber., 1881-82, p. 852. (Vergiftung.)

207. Renzi und Penta : *Sull'ossaluria.* Rivista clinica e terapeutica, Jahrg. 6, p. 105-107, cit. n. Maly' Jahresber., 14, 450, 1884.

208. Richter : *Zur Frage des Nierendiabetes.* Deutsch. med. Wochenschr., 1899, No 52, Jahrg. 25. (Bei Nierenerkrankungen nach Oxalsäurevergiftung findet sich im Harn oft eine reduzierende Substanz, welche jedoch kein Zucker ist.)

209. * Ringer, S. : Practioner, Febr. 1885, 34, 2, p. 81, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1886, p. 452. (Wirkung der löslichen Oxalate. Gifte und Gegengifte.)

210. Risch, E. : *Zur Lehre von der Oxalurie.* Wiener med. Wochenschr., p. 785, cit. n. Centralbl. f. Physiol., Bd. 8, 1894.

211. Routh, A. : The Lancet, II, Dec. 25, p. 1073, cit. n. Schm. Jahrb., 199, 242, 1883. (Vergiftung.)

212. Royston : The Lond. med. Repository, vol. I, No 5, p. 382, May 1814, cit. n. Maschka (19). (Erste beschriebene Vergiftung mit Oxalsäure.)

213. Russo-Giliberti : *Sulla sede di formazione dell ossalato di calcio nel organismo animale.* Arch. per le Scienze Med., 1885, 9, No 4, p. 59, cit. n. Krohl (137). (Krystallabscheidung intra vitam nur im Darm und in den Nieren. Bewegung des Blutes und Natriumphosphatgehalt desselben verhindern die Krystallbildung, daher Calciumoxalatkrystalle im Blute erst postmortal.)

214. Russo-Giliberti : Boll. de Soc. d'ig. di Palermo, III, 1-15, 1888, cit. n. Koppel (136). (Vergiftung.)



215. * SALKOWSKI, E. : *Beiträge zur Chemie des Harns.* Pflüg. Arch., Bd. 2, 1869, p. 356, ff. (Oxalsäure-Oxydationsprodukt der Harnsäure. Ueber den Nachweis der Oxalsäure im Harn.)

216. * SALKOWSKI, E. : *Ueber die Wirkung und das chemische Verhalten des Phenols im tierischen Organismus.* Pflüg. Arch., Bd. 5, 1872, p. 357. (Nachweis von Oxalsäure im Blut von mit Phenol vergifteten Kaninchen; Oxalsäure als Oxydationsprodukt des in den Tierkörper eingeführten Phenols anzusehen.)

217. * SALKOWSKI, E. : *Ueber ein neues Verfahren zum Nachweis der Oxalsäure im Harn.* Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 1886, Bd. 10, p. 120.

218. * SALKOWSKI, E. : *Ueber ein neues Verfahren zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn.* Centralbl. der med. Wiss., 1899, N° 16. (Methode der Oxalsäurebestimmung.)

219. * SALKOWSKI, E. : *Ueber Entstehung und Ausscheidung der Oxalsäure.* Berliner klin. Wochenschr., 1900, N° 20.

220. * SALKOWSKI, E. : *Ueber die Bestimmung der Oxalsäure und das Vorkommen von Oxalursäure im Harn.* Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 19. Hft 4 und 5, 1900.

221. SARGANECK : *Ein Beitrag zur Oxalsäureintoxikation.* Inaug.-Dissert., Berlin, 1883, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1883, I, 423, und Schm. Jahrb., 202, 18, 19. (Fünf Fälle von Oxalsäurevergiftung in der Berliner Charité. Reduzierende Substanz im Harn beobachtet.)

222. SCHÄFFER : *Zur Casuistik der Oxalsäurevergiftungen.* Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 36, 1889, N° 23, cit. n. Schm. Jahrb., 223, 21.

223. SCHAITTER : Gaz. lekarska, N° 37, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1885, I, 540. (Vergiftung.)

224. SCHILLING : Münch. med. Wochenschr., 1900, N° 42, p. 1457. (Verf. bestätigt das Auffinden von Oxalaten in den normalen Faeces des Menschen.)

225. SCHIMPER : *Giftwirkung löslicher Oxalate auf höher stehende Pflanzen.* Flora, 1889, 264, cit. n. LOEW (144).

226. SCHMIEDEL : Friedreichs Bl., 33, p. 121, 1882, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

227. SCHULTZEN : Arch. f. Anat. u. Physiol., 1868, p. 719. (Konstantes Vorkommen der Oxalsäure im Harn; gesteigerte Oxalsäureausscheidung bei Ikterus.)

228. * SCHULZ und MAYER : *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung der Oxalbasen auf den Tierkörper.* Arch. f. exper. Pathologie und Pharmakol., Bd. 16, 1883, p. 256.

229. SCHWEINITZ : The Philad. med. and Surg. Reporter, Juni 18, p. 778, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1887, II, 564. (Hyperästhesie der Netzhaut bei Oxalurie an vier Fällen beobachtet.)

230. SCZERBAKOW : *Ueber die Bildung oxalsaurer Sedimente und Konkremente im Harn.* Kasan, 1880, cit. n. St.-Petersb. deutsche mediz. Wochenschr., Bd. V.

231. SELIGSOHN, M. : *Zur Bildung der oxalsauren Konkremente.* Centralbl. f. d. med. Wiss., 1873, N° 22, p. 337, cit. n. Maly's Jahresber., Bd. 3, p. 150.

232. SLEMAN : The Lancet, Jan. 24, p. 192, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1891, I, 412. (Vergiftung.)

233. SMOLER : *Studien über Oxalurie.* Prager Vierteljahresschr., Bd. 69, 1861, cit. n. NEUMEISTER (20). (Oxalurie ist eine Stoffwechselerkrankung. Litteraturangaben.)

234 * SÖRENSEN : Oversigt over Videnskabernes Selskabs Forhandlinger, 1900. 3, p. 189, cit. Chem. Zeitung, 1900, N° 23. (Lösungen von neutral. Natr. oxal. verlieren



beim Eindunsten ihre Neutralität und werden alkalisch, daher ein Nachneutralisieren erforderlich.)
235. STARR : Philadelphia med. Tim. I, No 24, Sept. 1871, p. 488, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung.)
236. STEVENSON, TH. : Guy's Hosp. Rep., 19, p. 416, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1874, I, 480. (Vergiftung mit Sauerkleesalz.)
237. STEWART, J. S : *Case of poisoning with oxalic acid.* Glasgow med. Journ. Nov., p. 120, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1870, I, 347. (Vergiftung.)
238. STRASSMANN : Berl. klin. Wochenschr., 1888, No 18, p. 364, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1888, I, 372. (Vergiftung.)
239. SUECKLING, C. W. : The Lancet, July, 31, p. 227, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1886, I.
240. TARDIEU-ROUSSIN : *Vergiftungen.* Uebers. v. THIELE und LUDWIG. Erlangen, 1868.
241. * TAUBER, E. : *Beiträge zur Kenntnis über das Verhalten des Phenols im tierischen Organismus.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 2, 1879, p. 366. (Oxydation des Phenols vollzieht sich im Tierkörper zum grössten Teil bis zur Bildung von CO_2, zum geringeren von Oxalsäure.)
242. TAYLOR : Guy's Hospit. Rep., No 7, Oct. 1838, cit. n MASCHKA (19). (Vergiftung.)
243. TERRAY : *Ueber den Einfluss des Sauerstoffgehalts der Luft auf den Stoffwechsel.* Pflüg. Archiv, Bd. 65, 1896, p. 393, cit. n. Schm. Jahrb., 253, 223. (Auftreten von Oxalsäure im Blut und im Harn bei Sauerstoffmangel.)
244. THOMPSON, H. : *Case of suicidal poisoning with oxalic acid.* Brit. med. Journ., Jan. 25, p. 88, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1873, I, 382. (Vergiftung mit Uebergang in Genesung.)
245. THOMSON : London Medical Repository, III, p. 382, 1816, cit n. KOBERT und KÜSSNER (133). (Die ersten Tierversuche mit Oxalsäure.)
246. TIDY, C. M. : The Lancet, July 13, 1872, p. 41, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1872, I, 400. (2 Vergiftungen.)
247. UPPMANN : Allg. med. Centralzeitung, 1877, cit. n. KOBERT und KÜSSNER (133). (49 Vergiftungsversuche an Hunden mit negativem Erfolge; Verfasser schliesst daraus, dass Oxalsäure, per os dargereicht, unschädlich.)
248. VAN MELCKEBEDE : Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique, 11, 572-641, cit. n. Maly's Jahresber., Bd. 7, 88. (Entstehung von Oxalsäure bei Behandlung animalischer Substanzen mit Salzsäure und Chlors. Kali.)
249. VESQUE : Journ. de Pharmac. et de Chimie, 4. Ser., Tome 19, p. 211.
250. VITALI : Riv. ital. di terap. e d'ig. 1887, 7. 278, cit. n. Pharmac. Jahresber., 1887, 603.
251. VITALI : *Beobachtungen über die toxikologische Wirkung der Oxalsäure.* Annal. di chim. e di farmac., 1888, 7, 66. cit. n. Maly's Jahresber., 18, 36.
252. VITALI : Bolletino chim. farmac., 1895, 641, cit. n. Pharmac. Jahresber., 1895, 787. (Unveränderlichkeit der Oxalsäure in faulenden Körpern.)
253. VYVÈRE : Bull. de l'Acad. roy. de Belg., Ser. 3, T. 10, No 1, cit. n. Pharmaceut. Jahresber., 1876, 611. (Auffinden von Alloxanthin im Darm einer mit Oxalsäure vergifteten Person.)
254. * WALLACE und CUSHNY : *Ueber Darmresorption und die salinischen Abführmittel.* Pflüg. Arch. Bd. 77, 1899, p. 202. (Zu den resorbierbaren Salzen gehören Fluornatr. und oxalsaures Natr.)



255. WARLICH : *Ueber Calciumoxalat in den Pflanzen.* Inaug.-Diss., Marburg, 1892. (Botan. Centralbl., 53, 4, p. 113), cit. n. Centralbl. d. Physiol., Bd. 7, 1893.

256. WEHMER : *Ueber Oxalsäurebildung durch Pilze.* Ann. d. Chem., 269, 2-3, p. 383, cit. n. Centralbl. f. Physiologie, Bd. 6, 1892.

257. WHITE, J. : Boston med. and surg. Journ., Jan. 27, p. 59, cit. n. Virch.-Hirsch Jahresber., 1870, I, 347. (Beobachtung eines der Oxalsäurevergiftung verdächtigen Falles.)

258. WISE, I. C. : Proced. of the Nav. med. Soc., Washingt. I, 5, p. 157, 1882-84, cit. n. KOPPEL (136). (Vergiftung.)

259. * WITTLIN : *Ueber die Bildung der Kalkoxalat-Taschen.* Dissert. Bern, 1896; Abgedr. Botanisches Centralbl., Bd 67.

260. WÖHLER : *Versuche über den Uebergang von Materien in den Harn.* Zeitschr. f. Physiol. v. Tiedeman u. Treviranus, Bd. I, p. 305.

261. WÖHLER und FRERICHS : *Ueber die Veränderung, welche namentlich organische Stoffe bei ihrem Uebergang in den Harn erleiden.* Annal. d. Chem. u. Pharm., Bd. 65, 1848.

262. WOLLASTON : Philosoph. Transact., 1797, cit. n. NEUMEISTER (20). (Erster Nachweis von Oxalsäure im Harn.)

263. WOOD und WILSON : Montley Journ., March 1852, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung mit tötlichem Verlauf.)

264. WORMS : Gaz. des Hopit., 1859, cit. n. MASCHKA (19). (Vergiftung mit Uebergang in Genesung.)

265. WYROUBOW : *Krystallform einiger Alkalioxalate.* Chem. Centralbl., 1900, II, N° 16, p. 843. (Natriumdioxalat liefert nicht monokline, sondern bei 30° trikline Krystalle.)

266. ZDAREK : Wien. klin. Wochenschr., 1899, N° 29. (Verf. fand in einer Pankreascyste erhebliche Mengen von Oxalsäure.)

267. ZÖLLER : *Ueber die Zusammensetzung fossiler Eier und verschiedener im Guano gefundener Konkretionen.* Anz. der Academ. in Wien, 1874. N° 19, cit. n. Maly's Jahresber., Bd. 4, 333. (Unter den organischen Säuren ist die Oxalsäure in überwiegender Menge gefunden worden.)

268. ZOPF : *Oxalsäuregärung bei einem typischen Saccharomyceten.* Ber. d. d. botan. Gesellsch., 7, 94. (Saccharomyces Hansenii im Baumwollesaatmehl zersetzt Zuckerarten unter Produktion von Oxalsäure.)

NACHTRAG.

269. BALDWIN, H. : Journ. of exper. Med., 1900, Bd. 5, p. 27, cit. n. Centralbl. f. innere Med., Jahrg. 22, N° 7, p. 182. (Oxalurie.)

270. LITTLEJOHN : Edinbourgh Med. Journ., Juli 1861, cit. n. STRASSMANN (27). (Vergiftung eines Kindes in verbrecherischer Absicht.)

271. * SINGER, H. : *Ueber die Bedeutung der Oxalsäure für den menschlichen Organismus.* Deutsche Ärzte-Zeitung, 1901, Heft 3 und 4.



Erklärung der Abbildungen (1).

Fig. 1. — *Blut* von einem *normalen Frosch* (Vers. 14), aus dem Herzen entnommen, auf den Objektträger gestrichen und in Canadabalsam eingebettet, enthält Oxalatkrystalle in jedem beliebigen Gesichtsfelde.

Zeichenokular Leitz. Objektiv 7. Vergr. c. 400.

Fig. 2. — *Knochenmark* aus dem Oberschenkelbein eines vergifteten *Frosches* (Vers. 9), sauber auf den Objektträger gebracht, fein verteilt und unter Zusatz von Balsam untersucht.

Zeichenokular Leitz. Objektiv 7. Vergr. c. 400.

Fig. 3. — *Niere* von einer vergifteten *Schildkröte* (Versuch 28). Sorgfältig angefertigtes Zupfpräparat in Balsam eingebettet.

Zeichenokular Leitz. Objektiv 7. Vergr. c. 400.

Fig. 4. — Zupfpräparat der *Niere* von einer vergifteten *Maus* (Vers. 38).

Zeichenokular Leitz. Objektiv 7. Vergr. c. 400.

Fig. 5. — *Nierenschnitt* von einem vergifteten *Kaninchen* (Vers. 30), Härtung in Formalin und Alkohol. Eosinfärbung. Stellt einen durchschnittenen, mit Oxalatkrystallen angefüllten Tubulus dar. Die einzelnen Krystalle der Form nach deutlich zu erkennen.

Zeichenokular Leitz. Objektiv 7. Vergr. c. 400.

Fig. 6. — *Schnitt derselben Niere*. Haematoxylinfärbung. Absteigender Schenkel einer Henle'schen Schleife der Länge nach getroffen. Links vom Beschauer ein Glomerulus, in dem keine Krystalle sichtbar. Rechts unten Teil eines Malpighi'schen Körperchens mit Krystallen.

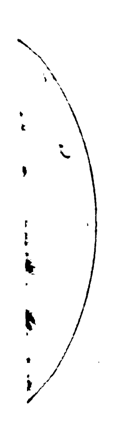
Zeichenokular Leitz. Objektiv 5. Vergr. c. 250.

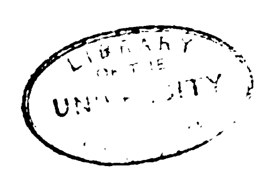
---

(1) Wie auf p. 228 (Anm. 3) bereits erwähnt wurde, konnte nur eine Auswahl der gezeichneten mikroskopischen Bilder durch den Druck vervielfältigt werden. Die nicht veröffentlichen Zeichnungen stellen dar : Oxalatkrystalle in der Darmschleimhaut des normalen Frosches (Vers. 16), im Knochenmark der vergifteten Frösche (Vers. 10 u. 12), Harnsediment des vergifteten Meerschweinchens (Vers. 36), in der Niere des vergifteten Frosches (Vers. 13), im Herzblut der vergifteten Kröte (Vers. 22), in der Galle des vergifteten Kaninchens (Vers. 30) und in einem Leberschnitte des vergifteten Igels (Vers. 34).

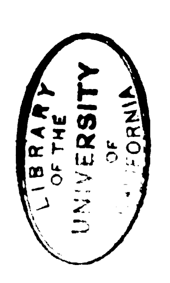


INHALTSÜBERSICHT.








LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY
OF
CALIFORNIA

Laboratoire de la Clinique dermo-syphilopathique de l'Université de Turin (dirigé par le Prof. S. Giovannini).

La résistance des globules rouges du sang. — Une nouvelle méthode pour la mesurer

PAR

le Dr Edmond BUFFA,
assistant.

Les méthodes que nous employons pour l'étude de la résistance des globules rouges du sang s'écartent fort peu de la méthode qu'Hamburger employa pour ses recherches sur la pression osmotique du sang.

Rappelons qu'Hamburger(1) n'en étudia pas la résistance, mais l'action des solutions de différents titres sur l'hémoglobine des hématies, considérées comme cellules perméables.

Le professeur A. Mosso(2) apporta à cette méthode des modifications, qui permirent de l'employer dans les laboratoires et dans les cliniques. C'est de cette époque que datent les études sur la résistance des globules rouges du sang; la méthode est connue, surtout chez nous, sous le nom de « isotonie du sang ».

Le nom du procédé « isotonie du sang » nous indique le principe sur lequel il est fondé; en effet, si nous mettons du sang normal dans une solution de chlorure de sodium, d'un certain titre, les hématies tombent dans le fond sans abandonner la moindre quantité de leur hémoglobine; mais mettons maintenant du sang qui a souffert pour une cause quelconque dans une solution de même titre, nous verrons les hématies se décolorer,

(1) Hamburger, H.-J. : *Ueber die durch Salz- und Rohrzuckerlösungen bewirkten Veränderungen der Bluthkörperchen.* Archiv f. Physiolog., 1887.

(2) A. Mosso : *Ueber verschiedene Resistenz der Blutkörperchen bei verschiedenen Fischarten.* Biolog. Centralbl., B. X, 1889.

cédant leur hémoglobine à la solution, et disparaître dans la masse du liquide qui devient rouge et transparent. Une solution isotonique pour un sang peut donc être hypotonique pour les hématies d'un autre échantillon de sang; et si nous admettons que la facilité avec laquelle un corpuscule sanguin cède son hémoglobine est proportionnelle à la diminution de la résistance de la cellule, il nous sera facile de chercher la solution isotonique pour des différentes espèces d'hématies, de comparer ces solutions et d'en déduire le degré de résistance des globules rouges. Les détails de l'opération sont trop connus pour que je m'y attarde.

Je dois encore noter la méthode de LACKER qui s'écarte beaucoup de la précédente.

Elle consiste à faire subir à une quantité déterminée de sang, l'action d'une série de décharges électriques cherchant le nombre d'étincelles nécessaires pour obtenir dans le sang un changement de couleur, c'est-à-dire jusqu'à l'apparition de la coloration laque.

Je doute que cette méthode, excellente probablement quand elle est employée par une même personne, puisse être généralisée, car il est impossible de comparer entre eux les résultats obtenus.

En effet, LACKER se sert d'une bouteille de Leide, qui, loin d'être un instrument de précision, me semble bien difficilement comparable à un autre instrument de la même espèce.

Je me suis servi de la méthode isotonique dans différentes expériences que j'ai exécutées sur le sang, et j'avoue que, dès les premiers moments, j'ai été frappé du nombre d'inconvénients qu'entraine cette façon d'opérer. Elle est lente, peu pratique et sujette à un certain nombre d'erreurs difficiles à éviter.

Elle est longue, car elle exige la préparation de 20 à 25 solutions exactement titrées, et si la série d'expériences doit durer un certain nombre de jours, l'obligation de vérifier de temps en temps le titre de toutes ces solutions.

Elle est lente, car nous devons laisser s'écouler 24 heures au moins avant de pouvoir vérifier les résultats de la détermination.

Pendant cet espace de temps, les tubes, contenant les mélanges de sang et de solutions titrées, doivent être mis à l'abri des changements de température, et s'il est possible, toutes les expériences doivent être faites à une température constante. Je n'insisterai pas sur les inconvénients d'une telle complication pour quiconque ne possède pas un laboratoire des mieux fournis, surtout si le nombre des déterminations est un peu élevé.

Arrivé au terme de l'opération, il n'est pas toujours facile de pouvoir

indiquer à première vue à quel degré de concentration correspond la résistance du sang qu'on étudie, et souvent on est obligé de recourrir au microscope et au spectroscope pour fixer d'une façon précise les limites de la résistance des hématies.

Une diminution du temps nécessaire aux opérations, leur simplification, une façon plus claire et plus précise de noter les résultats obtenus, étaient les principaux buts que je me proposais d'atteindre.

Je donne dans les pages suivantes les résultats auxquels je suis arrivé après de longues recherches.

Après de nombreux essais, j'ai choisi comme base de recherche l'électrolyse d'un mélange composé de sang et de solution physiologique, faisant agir ainsi sur le sang deux forces dissolvantes, la force électrique et l'abaissement du titre de la solution physiologique.

Le premier voltamètre dont je me suis servi au début de mes expériences, se composait d'une simple cuve de verre, au fond de laquelle étaient fixés deux électrodes de platine.

Les réactions qui se vérifièrent dans le mélange, m'avertirent immédiatement que le sang que j'étudiais, était soumis à un procédé absolument autre que l'action des deux forces dont j'ai parlé plus haut.

J'obtenais bien, en effet, par l'action du courant la décomposition en chlore et en sodium du sel de la solution physiologique, mais le sang du mélange se trouvait immédiatement en contact avec la soude caustique provenant du sodium, avec le chlore naissant qui traversait toute sa masse, et de plus avec tous les produits provenant des réactions secondaires, c'est-à-dire des chlorites et hypochlorites, sans compter la cause d'erreur due à une certaine quantité de chlorure de sodium, qui, sous l'action du chlore naissant sur les sels en solution, se reconstituait peu à peu.

Les résultats obtenus en de telles conditions ne pouvaient être que fort douteux.

Le problème à résoudre était donc l'élimination du sodium à peine mis en liberté, et faire développer le chlore de façon à réduire le plus possible son action directe sur les globules rouges du sang.

Pour l'élimination du sodium, j'ai pensé à remplacer un des électrodes de platine par du mercure, de façon à transformer le sodium libre en un amalgame. Une nouvelle difficulté se présenta : la surface de ma catode de mercure se recouvrant rapidement d'une couche d'amalgame, les résistances dans l'appareil augmentaient et, après quelques minutes, le courant était interrompu.

J'ai tourné la difficulté en augmentant le volume du mercure et modifiant mon appareil de façon à utiliser comme catode une petite portion seulement de la surface du mercure, obtenant ainsi une diffusion de l'almagame dans la masse entière. Observant plus tard sur la surface libre du métal des traces d'amalgame, j'ai recouvert cette surface d'une couche d'eau de quelques millimètres de hauteur pour redécomposer ce dernier en mercure métallique et soude caustique, résultat qui s'est vérifié, et qui permet à l'appareil de fonctionner avec une régularité parfaite.

Quant à l'action du chlore, je l'ai éliminée en transportant l'anode du voltamètre de la partie inférieure à la surface du mélange, le laissant ainsi se perdre dans l'atmosphère le plus rapidement possible; et pour soustraire à son action directe la masse du sang, j'ai limité la portion du mélange directement en contact avec lui, sans empêcher pourtant l'action de l'électrolyse sur la masse du liquide.

Je réduis ainsi les forces agissantes sur le sang aux deux seules choisies par moi, parce qu'elles sont faciles à mesurer ;

1° La force électrique;

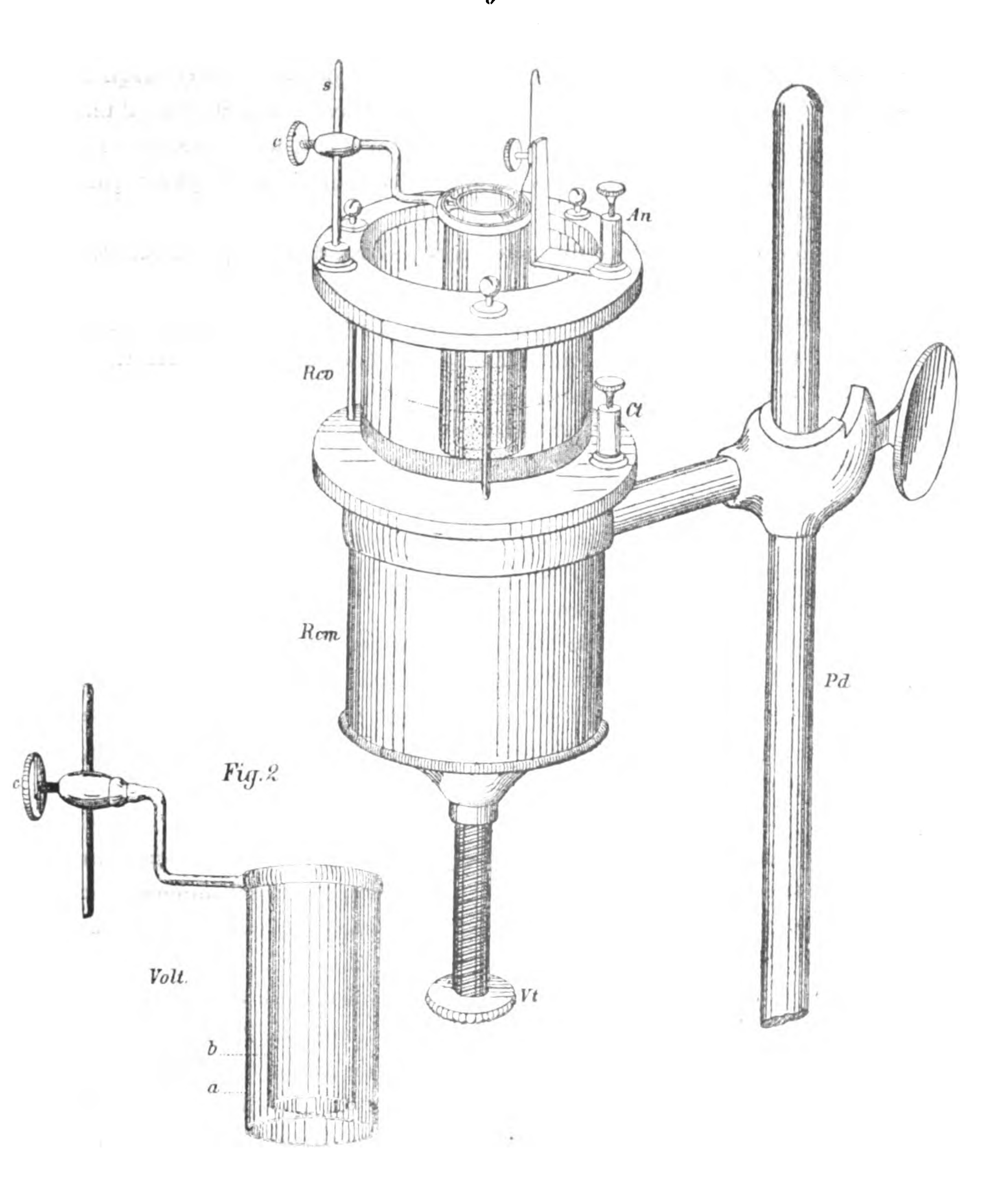
2° L'abaissement du titre de la solution de chlorure de sodium.

L'appareil (1) que j'ai fait construire, d'après les principes que je viens d'exposer, consiste essentiellement en une cuve à mercure, dont la partie inférieure (Rcm) est métallique, sa partie supérieure (Rcv) est en verre. Une vis (Vt) sert comme dans le baromètre Fortin, dont cette partie de l'appareil rappelle les dispositions, à élever et à abaisser un sac en peau de chamois contenu dans la partie métallique de l'appareil. L'ensemble du système sert comme dans le baromètre à faire varier le niveau du mercure de la cuve.

C'est dans cette première partie de l'appareil qu'on place le voltamètre proprement dit (fig. 2, Volt.); il se compose de deux tubes de verre concentriques; le tube intérieur a un diamètre inférieur à celui du tube extérieur de 2 millimétres, et sa longueur en diffère au moins de 3 millimètres environ. Ce voltamètre est mobile; on le fixe à l'appareil au moyen de la vis de pression (c). La borne (ct) communique avec le mercure par un fil de platine et reçoit, au moment de l'opération, le conducteur du pôle négatif de la pile.

L'autre conducteur vient aboutir à la borne (An.) qui le relie à l'anode du voltamètre (Volt), formé par un fil de platine d'un diamètre égal au

(1) Mon appareil a été construit par la maison Massarotti et Bianco, de Turin.


Fig. 1
s
c
An
Rcv
Ct
Rcm
Pd
Vt
Fig. 2
c
Volt.
b
a

premier; cette anode de platine est mobile dans son support (S), ce qui permet de faire varier la hauteur de son extrémité inférieure selon le niveau, auquel arrive la colonne du liquide sur lequel on opère.

L'appareil est fixé sur la tige du pied (Pd).

Le voltamètre (Volt.), étant placé et fixé dans l'intérieur de la cuve, on fait varier le niveau du mercure au moyen de la vis (Vt) jusqu'à boucher l'extrémité inférieure du tube (a), et à avoir une distance d'un millimètre entre sa surface et l'extrémité du tube (b); le voltamètre sera ainsi transformé en deux vases concentriques et communiquant par leurs bases.

On recouvre la surface du mercure de la cuve d'une nappe d'eau de 2 à 4 millimètres d'épaisseur.

Le temps nécessaire pour effectuer ces opérations préliminaires est minime, à peine quelques secondes, même pour une personne peu habituée à manier des instruments scientifiques.

Nous n'avons plus qu'à introduire maintenant, dans le voltamètre central, le mélange de sang et de solution de chlorure de sodium (au titre de 0,70 °/₀).

Le volume du mélange, sur lequel on doit opérer, peut varier de 1 à 3 centimètres cubes; celui qui m'a paru le plus pratique, d'après mes expériences, est de 2 centimètres cubes.

Abaissons l'anode de platine d'une quantité telle que sa longueur immergée dans le liquide contenu dans l'intervalle des 2 vases du voltamètre soit constante dans toutes les expériences. (Cette longueur doit être constante pour ne pas créer des résistances diverses aux points An et Ct, et n'avoir donc aucune variation de potentiel.)

A ce moment l'appareil est prêt à fonctionner.

Nous fermons le circuit, et nous faisons passer le courant pendant un temps déterminé (le courant est mesuré et réglé par un galvanomètre et un rhéostat). Le temps nécessaire étant écoulé, nous interrompons le courant.

Une des conditions indispensables pour obtenir des déterminations exactes, est d'avoir rapidement, dès le commencement de l'électrolyse, un courant d'intensité voulue. Il faut donc avoir soin de pouvoir compter sur une intensité de courant assez élevée, ce qui permet d'éliminer les trop nombreuses oscillations de l'aiguille du galvanomètre; si cet inconvénient se vérifiait, on pourrait y remédier en renforçant le générateur de l'électricité. Avec une intensité suffisante on doit obtenir en moins de 2 à 3 secondes la fixité de l'aiguille du galvanomètre, qui, à partir de ce

moment, doit rester immobile jusqu'à la fin de l'opération, si toutes les précautions indiquées précédemment ont été prises, surtout si on a recouvert la surface libre du mercure de la couche d'eau qui facilite la transformation de l'amalgame.

Il ne faut jamais négliger de laver le voltamètre central après chaque détermination, car l'exactitude des résultats dépend en grande partie de la propreté de l'appareil.

D'ailleurs, de la façon dont est construit l'appareil, ce lavage ne peut offrir aucune difficulté et n'exige que quelques minutes.

On ôte complètement le voltamètre et on le lave à l'eau courante, sous un robinet; si on doit recommencer de suite une nouvelle détermination, on peut le sécher rapidement, soit en le trempant dans de l'alcool, soit en l'essuyant avec des bandes de papier de filtre.

Quant à la surface du mercure, on enlève avec une pipette les quelques millimètres de liquide et on tamponne avec du papier de filtre.

Manière d'opérer.

La détermination de la valeur de la résistance des globules rouges du sang, selon ma méthode, se divise en trois parties.

1° La détermination du nombre des hématies d'un mélange de solution physiologique et de sang.

2° L'électrolyse du mélange.

3° La détermination du nombre des hématies du mélange qui a subi l'électrolyse.

Pour déterminer le nombre des globules rouges du sang, avant et après l'électrolyse, on peut employer une des nombreuses méthodes connues; pourtant de longs essais m'ont prouvé que l'instrument qui donne les meilleurs résultats dans ma méthode, est le chromo-cytomètre du professeur G. Bizzozero, à condition de l'employer comme cytomètre.

Je ne crois pas devoir décrire cet instrument, on trouvera les moindres détails sur sa construction et sur son emploi dans l'ouvrage du professeur Bizzozero(1) qui d'ailleurs a été traduit en plusieurs langues.

Il permet des déterminations rapides, et son maniement est excessivement simple. Je dois encore faire observer qu'un des avantages que nous aurons à l'employer, consiste en ce qu'il nous permet d'avoir par une seule détermination deux des données les plus importantes de toutes les recherches sur le sang : la résistance des globules rouges du sang et sa valeur en hémoglobine.

---

(1) G. Bizzozero : Manuale di microscopia clinica (1879).



Ceci posé, voici comment j'opère :

Je mesure exactement 3 c.c. de solution physiologique au titre de 0,70 %, je prends et je mélange à cette solution 60 mm^3 de sang, que je me procure par une simple piqûre faite à un doigt du sujet à examiner. Ces 60 mm^3 représentent le volume de 3 pipettes de l'instrument de BIZZOZERO.

Je n'ai pas choisi ces chiffres au hasard, ce sont ceux donnés pour l'emploi du cytomètre.

J'agite le mélange après l'addition de chaque pipette de sang, pour le rendre bien homogène et empêcher toute coagulation.

Je prends sur la masse du mélange la petite quantité nécessaire pour la première détermination au cytomètre, qui me donne un nombre n qu'on lit directement sur la graduation de l'instrument.

J'agite de nouveau mon mélange et j'en prends deux centimètres cubes, que je dépose dans le voltamètre.

Je ferme le circuit et je mets en même temps en mouvement un compteur à secondes.

Après trois minutes, j'interromps le courant. Au moyen de quelques inspirations et expirations pratiquées à l'aide d'une pipette, j'agite le mélange contenu dans le voltamètre, j'en prends de nouveau la quantité nécessaire pour une nouvelle détermination au cytomètre, qui me donnera un nouveau nombre n'.

Le rapport $\frac{n}{n'}$ indique la valeur de la résistance du sang, et sera pour un individu normal égal à l'unité, ou s'en éloignera fort peu.

Je dis que $\frac{n}{n'}$ représente la valeur de la résistance des globules rouges du sang, parce que les nombres n et n' représentent les nombres des hématies contenues avant et après l'électrolyse.

En effet, la valeur de ces deux nombres ne peut être influencée que par deux causes :

1° La quantité d'hémoglobine, qui donne la coloration;

2° Le nombre des hématies, seule cause de la diminution de transparence du liquide.

En employant le cytomètre pour établir mon rapport, j'élimine la première de ces causes, car la quantité d'hémoglobine est constante avant et après l'électrolyse.

Il ne restera plus que la seconde, la transparence, qui sera évidemment inversement proportionnelle à la quantité d'hématies que contiendra le liquide.

J'indiquerai ici les autres instruments dont je me suis servi dans mes recherches.

J'ai employé une pile au bichromate de potasse, de quatre éléments.

J'ai réglé l'intensité au moyen d'un rhéostat de Hirschmann, et je l'ai mesurée avec un galvanomètre de Edelmann.

L'interrupteur dont je me suis servi était un simple interrupteur à levier, avec lequel je pouvais fermer ou interrompre le circuit d'une façon instantanée.

Je ne me suis pas préoccupé de la différence du potentiel aux bornes An et Ct, car opérant avec des liquides toujours au même titre et de volumes égaux, et maintenant constante la distance entre les deux électrodes, je ne pouvais avoir aucune cause d'erreur de ce fait.

Je ne prétends pas donner dans ces pages des nombres qui représentent les valeurs définitives de la résistance des globules rouges du sang; le nombre des observations que j'ai faites avec l'*hémolysimètre* (c'est ainsi que j'ai appelé mon instrument) n'est pas assez grand, et ce n'est que par de longues séries d'observations qu'on pourra le faire. La constance des résultats que j'ai obtenus m'autorise pourtant à déclarer absolument comme bien établies les données que je publie à la suite de ces lignes. C'est pourquoi je présente avec confiance mon appareil et ma méthode, sûr de faciliter et de rendre pratique une recherche importante dans l'étude du sang.

Mes premières recherches furent exécutées sur les malades de la clinique de l'Hôpital S. Lazare.

Je me limite pour le moment à transcrire quelques exemples de mes observations, me réservant de publier dans quelque temps l'ensemble de mes travaux.

Observation I.

18 janvier 1901.

Pr. Bard. — Lit No 10, No matr. 10780, admis le 16 janvier 1901, âgé de 38 ans, chauffeur.

Il n'a souffert d'aucune maladie, avant d'être atteint de blennorrhagie compliquée d'une épidydimite droite. La blennorrhagie date de 2 mois environ l'épididymite de 8 jours.

A 8 h. 35′, je prends et je mélange 160 mm³ de sang à 8 c.c. de solution physiologique (0,70 °/o).

Je détermine le degré cytométrique du mélange et je le soumets par portion de 2 c.c. à l'électrolyse laissant s'écouler un certain temps entre chaque détermination.

Température du local, 16°C.

Galvanomètre Milliampères, 4,5.



Durée de chaque électrolyse, 5 minutes.

Degrés cytométriques à 8 h. 35′ = 130.

Première électrolyse à 8 h. 52′ = 228.

Deuxième » à 9 h. 20′ = 230.

Troisième » à 9 h. 47′ = 240.

Il n'y a eu qu'une seule prise de sang et le mélange a été conservé à la température du local.

Je rapporterai encore une observation qui appartient à une série de recherches, qui m'ont servi à fixer le temps nécessaire pour avoir des résultats exacts. J'entends par là le temps limite que doit durer l'électrolyse pour que le sang normal ne soit pas ou peu influencé.

Observation II.

N. VITT. — Lit No 60, No matr. 3355, âgée de 22 ans.

Elle est syphilitique depuis un an, elle a déjà été soignée à Bologne.

Elle est admise dans notre clinique le 2 décembre 1900, ayant des plaques muqueuses et des efflorescences papuleuses.

A 2 h. 33′, je prépare le mélange de sang et de solution physiologique (0,70 %) (20 mm³ pour 1 c.c).

Température 18°C.

Galvanomètre 4,5 milliampères.

Volume de chaque portion 2 c.c.

A 2 h. 33′, le degré cytométrique est de = 151.

A 2 h. 45′, 1re électrolyse durée 1′ = 189

A 2 h. 53′, 2e » » 2′ = 200

A 3 h. 05′, 3e » » 3′ = 198

A 3 h, 24′, 4e » » 4′ = 254

A 3 h. 37′, 5e » » 5′ = 288

Les quelques observations suivantes que je rapporte, appartiennent à une série faite sur des sujets sains et je note spécialement celles que j'ai pu exécuter sur des collègues et amis, qui tous appartiennent au corps médical et qui, par conséquent, comprenaient l'intérêt que j'avais à être exactement renseigné sur l'état de leur santé avant l'expérience.

PP., étudiant de la sixième année, âgé de 25 ans.

Mélange de 60 mm³ de sang et de 3 c.c. de solution physiologique (0,70 %).

A 10 h. 30′ détermination du degré cytométrique = 138.

De suite après, électrolyse pendant 3 min. = 140.

A 10 h. 43′, détermination du degré cytométrique = 136.

» électrolyse pendant 4 minutes = 150.

A 11 h. 10′, détermination du degré cytométrique = 138.

» électrolyse pendant 6 minutes = 170.

Pendant toutes les expériences le galvanomètre marquait 4,5 milliampères.

D. B., étudiant en médecine, âgé de 21 ans.
A 3 h. 10', détermination du degré cytométrique = 160.
De Suite après, électrolyse pendant 3 min. Galv. 4,5MA = 160.
A 3 h. 30', détermination du degré cytométrique = 160.
» électrolyse pendant 3' 35'', Galv. 4,5MA = 194.

G. B., étudiant de la 6e année, âgé de 25 ans.
A 4 h. 32 détermination du degré cytométrique = 126.
De suite après, électrolyse pendant 3 min., Galv. 4,5MA = 160.

G. G., Docteur en médecine, âgé de 24 ans.
A 6. 20', détermination du degré cytométrique = 160.
De suite après, électrolyse pendant 3 min. Galv. 4,5MA = 160.

Il y a dans le mélange sanguin des traces de coagulation qui doivent altérer la valeur en hémoglobine, mais laissent intacte la détermination de la résistance qui est égale

$$R = \frac{160}{160} = 1.$$

Je me contente pour le moment de transcrire ces quatre observations prises parmi les premières.

Dans toutes mes observations (et on peut facilement le vérifier dans les quelques exemples que j'ai rapportés ci-dessus), j'ai remarqué que, dès le commencement de l'électrolyse, il y avait une période de destruction tantôt nulle ou très petite, ou bien pouvant arriver à des chiffres élevés, puis toujours un intervalle de temps, pendant lequel la destruction est stationnaire.

Cet intervalle, en opérant avec l'intensité et les volumes indiqués, je l'ai toujours trouvé compris entre 2 et 3 minutes d'électrolyse, et je me suis assuré que sa limite inférieure était bien 3 minutes.

Si nous rapprochons ces résultats de la théorie de Viola et de Schmaltz, sur la résistance des globules sanguins, nous verrons que ce phénomène en est la vérification et nous pourrons nous rendre compte facilement de ce qui arrive.

En effet, Viola et Schmaltz qui le cite admettent, en s'appuyant sur les résultats obtenus avec l'isotonie, que la masse des hématies se divise en trois catégories par rapport à leur degré de résistance.

Une première catégorie comprend les hématies douées d'un minimum de résistance.

Une seconde comprendrait la généralité des hématies de la masse du sang et serait douée d'une résistance moyenne.

Enfin une troisième catégorie douée d'un maximum de résistance.

La première et la dernière catégorie seraient réduites à un très petit nombre d'hématies dans le sang normal.

Mes observations me donnent des résultats identiques, c'est-à-dire que dans le sang normal je trouve pendant les 3 premières minutes de l'électrolyse, une destruction nulle pour mes instruments ou à peine appréciable. Passé cet intervalle de temps, la destruction se fait rapidement et augmente toujours.

Dans le sang pathologique, la destruction se fait dès le commencement mais entre 2 à 3 minutes je trouve un arrêt, et après cet intervalle, une destruction considérable; il me semble que le fait peut être facilement expliqué en admettant que cette première catégorie très restreinte dans le sang normal augmente sous l'effet de la cause qui affaiblit le sang aux dépens de la catégorie moyenne, qui elle-même se trouve en un état de résistance moindre si nous en jugeons par les destructions considérables qu'on vérifie dès qu'on dépasse un peu ce temps limite.

Je me borne pour le moment à ces aperçus. J'espère avoir pu démontrer que la méthode que je public abrège considérablement les opérations nécessaires pour la détermination de la résistance du sang — qu'elle donne des résultats plus précis et plus faciles à obtenir — que par les méthodes employées jusqu'à nos jours.

Turin, janvier 1901.

Recherches sur le traitement de la tuberculose par le suc de viande crue ou zomothérapie

PAR

MARCEL MONIER.

I.

La lutte contre la tuberculose, telle est à l'heure actuelle l'une des questions dont la solution occupe le plus l'opinion publique. Mais tandis que tout s'agite autour de lui, l'homme de science, mettant la nature à l'épreuve, scrute tous les éléments du problème qui est une question de vie ou de mort, pour beaucoup. Bien des traitements ont été opposés à la tuberculose, les divers règnes de la nature ayant fourni tour à tour des médicaments. On nous permettra de les passer sous silence pour en venir au sujet propre de ce mémoire, à savoir le traitement de cette maladie par le suc de viande crue dû à Monsieur CHARLES RICHET, l'éminent professeur de la faculté de Médecine de Paris.

Voici le procédé d'extraction préconisé par l'illustre savant. Mr RICHET prend une certaine quantité de viande, soigneusement désossée et dégraissée, qu'il place dans des sacs de toile; ces derniers, ayant été introduits dans un cylindre renfermant des billes de bois, sont soumis à une pression pouvant aller jusqu'à 150,000 kilogrammes. Il s'écoule de l'appareil un liquide très légèrement sirupeux qui est le suc de viande dont nous avons à nous occuper. Les premières espériences entreprises, avec ce produit, furent faites sur le chien. Elles furent des plus concluantes et démontrèrent que l'introduction systématique du suc de viande crue dans l'estomac de cet animal retardait et empêchait même la marche de la tuberculose expérimentale.

Cette importante découverte, ayant éveillé l'attention des praticiens, fut bientôt transportée du laboratoire au lit du malade, là aussi on obtint



des résultats positifs. Ainsi BERLIER a vu au sanatorium de Solre sur Sambre chez des phtisiques avancés auxquels ce produit avait été régulièrement administré, la fièvre tomber, l'expectoration diminuer et le poids augmenter de 20 gr. par jour.

Ayant commencé à étudier cette question peu de temps après sa publication, nos expériences étaient déjà assez avancées, lorsque s'éleva sur ce sujet à la Société médico-chirurgicale de Liège une discussion qui occupa la séance du 8 novembre 1900, dont voici le résumé qu'en donna la Gazette médicale belge :

« On s'est démandé, dit le docteur DEJACE, comment le suc de viande crue pouvait agir dans la cure de la tuberculose. Ce qui est certain, c'est qu'il ne constitue pas une nourriture; d'autre part, il a des propriétés actives, c'est ainsi qu'injecté dans les veines d'un animal, il agit comme un toxique.

» Quoiqu'il en soit, beaucoup de praticiens ont essayé ce médicament et l'ont abandonné parce qu'ils n'ont obtenu aucun résultat. La cause de ces insuccès doit être recherchée dans un mode de préparation défectueux. La pharmacie Vial de Paris, considérant ces difficultés de préparation, a entrepris de spécialiser la fabrication de ce produit et, afin d'empêcher sa putréfaction, elle le déssèche, le réduit en poudre, et l'expédie dans des flacons sous le nom de zomol.

» La dessiccation n'altère en rien les propriétés thérapeutiques du médicament. L'effet du suc de viande est véritablement remarquable dans la tuberculose; ainsi le docteur BERLIER, de Solre-sur-Sambre, a vu dans son sanatorium l'expectoration diminuer et, qui plus est, la fièvre tomber tandis que le poids des malades augmentait d'environ 20 grammes par jour.

» Le docteur MALVOZ croit qu'il y a lieu de faire des réserves à propos de la valeur de ce nouveau procédé. Il y aurait, dit-on, une zymase, qui neutraliserait les toxines de la tuberculose; alors pourquoi n'a-t-on pas cherché à l'isoler?

» Les seules expériences, faites in anima vili, ont été réalisées chez le chien et ont bien réussi. Mais pourquoi a-t-on précisément choisi un animal réfractaire à la tuberculose? Le cobaye, le veau, le lapin eussent infiniment mieux convenu.

» Les résultats, obtenus à Solre-sur-Sambre, ne sont pas douteux, mais doit-on les attribuer au suc de viande, ceci est moins sûr. Chacun sait que le repos et la bonne alimentation suffisent à faire engraisser les tuberculeux et à faire tomber la flèvre. »

Nous ferons remarquer en passant que certainement le repos et

la bonne alimentation, joints surtout au séjour dans un air pur, suffisent souvent à faire engraisser les tuberculeux. Si cependant BERLIER a remarqué que, dans un grand nombre de cas, ce résultat, où l'accroissement de ce résultat, était obtenu par l'administration de viande crue, alors que d'autres moyens surtout avaient échoué, il était en droit d'accorder à ce produit une part tout au moins du résultat obtenu.

Dans la suite de ce mémoire, qui sera presqu'exclusivement expérimentale, nous allons passer en revue les résultats auxquels nous a conduit l'étude au laboratoire du suc de viande crue.

II.

Ayant extrait une certaine quantité de ce produit, en suivant la méthode préconisée par Mr le professeur RICHET, notre premier soin a été d'en faire l'essai sur la tuberculose expérimentale. Nous avons évité d'opérer sur le chien, mais plutôt sur le lapin, afin de ne pas encourir l'objection de non-réceptivité de la maladie formulée à la Société médico-Chirurgicale de Liège.

Expérience.

Dans cette expérience, deux lapins sont employés (en réalité l'expérience a porté sur deux lots d'animaux) : le premier, devant servir de contre épreuve, ne reçoit pas de suc de viande crue, mais par contre reçoit en injection un gramme d'une culture très virulente du bacille de KOCH; le second reçoit également un gramme de la même culture, mais par contre il reçoit *chaque matin*, à 8 heures, dix centimètres cubes de suc de viande crue introduits à l'aide d'une fine sonde œsophagienne. Pour le premier lapin, qui ne doit servir que de contre-épreuve, on se contente de l'expectative, tandis que pour le second, qui est le sujet principal de l'expérience, la température rectale est prise à 8 heures du matin, à 12 heures et à 6 heures du soir.

Voici le sort de ces deux animaux :

1er Lapin. — L'animal pesait avant l'expérience 2003 grammes; le jour même de l'injection, une forte fièvre se déclara; la température, suivant de loin les variations diurnes se maintient continuellement au-dessus de la normale; le 11me jour, le sujet meurt dans un marasme très accentué, avec perte de poids de 607 grammes. A l'autopsie, on ne trouve de granulations tuberculeuses dans aucun organe; on avait probablement à faire à la typho-tuberculose de LANDOUZY.

2me Lapin. — Avant l'expérience, l'animal pesait 2050 grammes.



8 heures du matin	12 heures	6 heures du soir
1er jour : 36° injection du bacille	38°1	40°
2e jour : 38°9	37°7	38°5
3e jour : 37°6	37°2	39°3
4e jour : 37°9	37°5	38°2
5e jour : 36°4	36°6	37°8
6e jour : 35°9	36°	36°7
7e jour : 35°8	36°1	36°4
8e jour : 35°	35°6	36°6

A partir du 9me jour, la température reste uniformement normale, suivant exactement les variations diurnes. A partir du 10me jour, l'animal, qui avait perdu en poids 325 grammes, reprend ses forces et l'on voit le chiffre des pesées remonter.

III.

Tandis que s'accomplissaient les expériences précitées, notre attention était attirée sur un autre point des plus importants. Nous constations que le produit désséché à basse température agissait encore, tandis que chauffé au delà d'une quarantaine de degrés, il perdait ses propriétés actives. Ainsi, par exemple, si l'on désséchait le suc de viande soit dans le vide, soit en chauffant au bain-marie, en ayant soin de plonger un thermomètre dans le manchon d'eau entourant la préparation (cette méthode de dessiccation ne peut être employée que si l'on opère sur de très petites quantités), si l'on avait eu soin d'empêcher l'ascension au-dessus de 40 degrés, qu'ensuite l'on injectait le produit redissout dans l'eau dans la veine d'un animal, les propriétés toxiques de la substance ne tardaient pas à se manifester. Mais si, par contre, on chauffait le produit au-dessus de 40 degrés et qu'on l'injectait ainsi traité dans la veine d'un autre sujet, rien d'anormal ne se produisait. Ce sont bien là des propriétés caractéristiques des ferments solubles, qui résistent à la dessiccation, tandis qu'ils sont irrévocablement détruits, chauffés à des degrés différents, suivant les diverses espèces en expérience. Ces constatations nous ont conduit à tenter d'isoler le ferment que nous supposions comme agissant au sein du suc de viande.

Voici le procédé que nous avons suivi à cet égard ; il est en tout conforme à la méthode classique décrite dans les traités de chimie physiologique et adoptée au sujet décrit ici.

Nous prenons une certaine quantité de viande désossée et dégraissée, laquelle est soumise à une forte pression, mais au lieu d'opérer uniquement sur le suc ainsi obtenu, les résidus restés dans la presse sont repris, lavés plusieurs fois à l'eau, puis remis dans l'appareil compresseur après chaque

lavage. Le premier extrait ainsi obtenu, ainsi que les eaux de lavage et le produit des compressions successives, sont placés dans un vase de Berlin et intimement mêlés. On ajoute un peu d'acide phosphorique et l'on traite par l'eau de chaux; il se forme un abondant précipité de phosphate de calcium, puis on laisse le tout en repos pendant quelque temps. Lorsque le précipité est déposé, on enlève avec une pipette le liquide qui surnage. Les ferments jouissant de la propriété de se laisser facilement entraîner par les précipités qui se font dans leurs solutions, c'est là un fait acquis depuis longtemps à la chimie physiologique, celui que nous cherchons se trouve condensé dans le précipité déposé. On filtre ce dernier en ayant soin après l'opération de laver le filtre avec un peu d'eau pour receuillir tout le ferment. Le phosphate de calcium reste sur l'appareil, tandis que le ferment est en solution dans le produit liquide de la filtration. On reprend ce dernier duquel on évapore l'eau soit dans le vide, soit en dessous de 40 degrés centigrades, ce dernier procédé peut être suivi lorsqu'on opère sur de très petites quantités, il reste dans le cristallisoire une poudre fine et blanche qui est le ferment isolé. On peut aussi précipiter dernier par l'alcool et le receuillir sur un petit filtre.

On peut purifier ce ferment par des lavages répétés à l'alcool, car les ferments solubles ne s'altèrent qu'après un séjour prolongé dans cette substance. Mais pas plus que les autres chimistes nous ne sommes parvenu à obtenir un produit absolument pur, car on y décèle toujours des traces d'albumine et de gélatine.

Ayant fait part de ce résultat à Monsieur le professeur Charles Richet, l'illustre maître nous encouragea dans la poursuite de nos recherches, aussi tenons-nous à lui rendre un hommage public de reconnaissance.

Voici les propriétés que nous avons reconnues à ce ferment : il est soluble dans l'eau et la glycérine, insoluble dans l'alcool qui le précipite de ses solutions, le précipité alcoolique peut être redissout dans l'eau, il est peu diffusible à travers les membranes organiques, enfin, il se laisse facilement entrainer par tous les précipités qui se font dans ses solutions.

Voici maintenant l'épreuve que nous avons fait subir à cette substance quand à son influence sur la tuberculose expérimentale.

Expérience.

Cette expérience fut faite exactement dans les mêmes conditions que la première, avec cette différence toutefois qu'au lieu d'introduire dans l'estomac du *second* lapin dix centimètres cubes de suc de viande crue,



cette substance est remplacée par dix centimètres cubes d'eau tenant en suspension un gramme du ferment isolé comme il a été dit plus haut.

1er lapin : avant l'expérience l'animal pesait 1958 gr., après l'injection du baccille le jour même la fièvre envahit modérément le sujet, elle se déclara franchement le lendemain vers 5 heures du soir, la température était alors de 40 degrés 1/10. Elle varia d'intensité pendant le cours de la maladie, la température revenant parfois à la normale comme si l'organisme luttait avec acharnement contre son envahisseur, paraissant même parfois réussir à vaincre ce dernier. Cependant le sujet mourut le 106e jour dans un marasme complet, il avait perdu en poids 831 gr.

A l'autopsie un certain nombre de tubercules furent trouvé dans le foie, la rate, les reins, les poumons, le péritoine; l'examen microscopique des coupes de ces tubercules révèle les caractères habituels.

2e lapin : avant l'expérience l'animal pesait 2044 gr.

8 heures du matin	12 heures	6 heures du soir
1er jour : 35°8	38°1	40°3
injection du bacille		
2e jour : 38°8	38°9	40°
3e jour : 38°7	39°	40°1
4e jour : 38°2	38°4	39°8
5e jour : 37°	37°5	40°2
6e jour : 39°1	39°4	39°3
7e jour : 37°2	37°6	38°3
8e jour : 37°5	37°3	38°1
9e jour . 37°3	37°4	38°5
10e jour : 36°9	37°1	37°7
11e jour : 36°3	36°5	37°4

A partir du 12e jour la température prend définitivement la moyenne normale, mais l'animal continue à diminuer de poids et les pesées ne remontent qu'à partir du 18e jour, l'animal avait perdu en poids 476 gr.

Après avoir laissé le sujet se rétablir complètement, nous l'avons sacrifié 60 jours après avoir constaté la remonte des pesées et nous avons constaté que les lésions s'étaient surtout portées sur l'intestin et le foie, car le premier contenait des ulcères à divers degrés de cicatrisation, tandis que le second renfermait une certaine quantité de tubercules ayant subi la transformation fibreuse. Le poumon droit renfermait également au sommet deux petites cavernules dans lesquelles avait proliféré une trame délicate de tissus fibreux.

Conclusion.

Nous venons d'appuyer nos idées sur le sujet qui nous occupe en ce moment sur des données positives, comme on doit le faire dans tout



ouvrage de science expérimentale. Cependant en isolant la substance active du suc de viande nous n'avons fait que préciser la question, car tous les faits antérieurement connus plaident en faveur de son existence. Les études expérimentales exécutées jusqu'à ce jour tendent en effet à démontrer qu'il doit y avoir dans les organismes une substance anti-microbienne. Pour nous en assurer, il suffit de considérer comment agissent les sérums. Leur action est-elle analogue à celle d'un contre-poison quelconque allant au moment de leur introduction neutraliser l'action nocive des microbes et des venins, soit en tuant les bacilles, soit en neutralisant les toxines de ces derniers, ou les venins ayant une autre origine, tel que celui de vipère, dont certains physiologistes ont étudié la sérothérapie? Raisonner ainsi serait aller à l'encontre des données les plus précises de la biologie.

En effet, d'après Phisalix et Bertrand les corps immunisants introduits dans l'organisme y excitent certaines cellules des tissus qui, sous l'influence de cette excitation particulière, secrètent en plus grande abondance une substance susceptible de détruire les principes actifs du venin, ou, du moins, capable d'empêcher son action nocive. Cela est tellement vrai que l'immunité n'apparait que 48 heures après l'inoculation du vaccin et si l'on fait une série d'épreuves sur des animaux préparés en même temps, on voit que l'état vaccinal s'établit d'autant mieux que l'on s'éloigne du moment de l'inoculation. Il est évident que le contraire arriverait si le vaccin n'agissait que comme contre-poison.

Les auteurs cités plus haut, se posant la question de savoir qu'elle pourrait être la nature de ce corps, parvinrent à extraire pour la première fois du sang de certains animaux une substance, agissant directement contre le venin de la vipère, et dont les propriétés qu'ils lui reconnurent la leur firent ranger parmi les ferments. Phisalix termine l'un de ses travaux en disant : Au point de vue thérapeutique, qui doit être le but final du biologiste et du médecin, il semble que c'est dans l'ordre des substances diastasiques que la médecine doit chercher les remèdes les plus énergiques sous le plus faible volume.

Nous donnons ces faits, mis en évidence par Phisalix et Bertrand, comme exemple, mais la plupart des travaux, publiés dans ces dernières années, soit sur les microbes et leurs toxines, soit sur les venins, tendent à faire ressortir l'idée de substances anti-microbiennes, existant normalement au sein des organismes, et dont la sérothérapie ne ferait qu'augmenter la sécrétion. La bibliographie de ces importantes questions édifierait amplement le lecteur à ce sujet.



Ce sont les propriétés de cette substance contre la tuberculose que l'éminent professeur de l'Université de Paris a mises en évidence par ses mémorables expériences sur le suc de viande crue, et c'est le principe actif lui-même que nous avons cherché à isoler, conduit par les travaux de l'illustre savant.

Certes, la question n'est pas close; de nombreuses expériences sont encore nécessaires pour l'élucider complètement, mais ce que nous voudrions, c'est qu'on ne la considère pas comme terminée dans le sens négatif, parce que certains praticiens se sont servis, ce qui était dans ce cas inévitable, de mauvais produits.

Par contre, les essais institués dans le laboratoire ou dans les hôpitaux avec des produits extraits par des physiologistes expérimentés, ou en se servant du zomol, semblent donner un résultat positif. L'étude approfondie de cette question sera d'ailleurs faite, car il ne s'agit pas seulement ici de la solution d'un important problème scientifique, ce qui suffirait déjà amplement à exciter le zèle des savants, mais aussi d'une question humanitaire par essence, à savoir la lutte contre la tuberculose.

Liège, février 1901.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Universität in Edinburgh (Dir. Prof. T. R. Fraser) und dem pharmakologischen Institut der Universität in Berlin (Dir. Prof. O. Liebreich).

Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin (1)

von

Dr Ernest F. BASHFORD.

Grocers' Research Scholar an der Universtät in Edinburgh.

I.

Im Jahre 1871 schrieb Professor T. R. Fraser (2) : « Nach den Ergeb-
» nissen chemischer und experimenteller Untersuchungen lässt sich kaum
» bezweifeln, dass ein Teil der Wirkungen von Opium in strictem Gegen-
» satz zu denen von Belladonna, Hyoscyamus und Stramonium steht.
» Ebenso sicher ist es aber auch, dass die Feststellung dieser Thatsache
» noch kein Beweis für das Bestehen eines allgemeinen Antagonismus
» zwischen diesen Medicamenten ist. Auch hebt das eine nicht derartig
» die Hauptwirkungen des anderen auf, um Opium als physiologisches
» Antidotum gegen Belladonna, Hyoscyamus oder Stramonium zu geben,
» oder um die letzteren drei als physiologische Antidota für Opium
» hinzustellen. Dies bleibt noch eine offene Frage. Aber was wir bisher
» darüber wissen macht es immerhin wahrscheinlich, dass ein allgemeiner
» Antagonismus besteht, wenigstens in so weit, dass sich die primäre

(1) Der experimentelle Theil dieser Arbeit erhielt den « Gunning Jubilee Victoria Prize in Materia Medica », Universität Edinburgh, 1900.

(2) *The antagonism between the actions of physostigma and atropia.* Transactions Roy Soc., Edinburgh, vol. XXVI, p. 529—713, 1871.

» letale Wirkung des Opiums durch die physiologische Wirkung von » Belladonna, Hyoscyamus oder Stramonium verhindern lässt.

» Richtig angestellte Versuchsreihen würden aller Wahrscheinlichkeit » nach die Meinung derer rechtfertigen, die mit nicht geringem Muth diesen » ihren Glauben an die Existenz dieses Antagonismus erprobt haben. »

Obgleich nun FRASER in der hier citirten Arbeit zuerst und zwar in denkbar einfachster Weise den einzig correcten Weg weist, den man einzuschlagen hat, um das Bestehen eines letalen Antagonismus zwischen zwei Arzneimitteln, nämlich zwischen Atropin und Physostygmin zu beweisen, so ist doch dieser Weg bis heut noch nicht eingeschlagen worden, um die Frage über den letalen Antagonismus zwischen anderen Medicamenten zu lösen. Der Grund hierfür liegt zweifelsohne entweder darin, dass die « Transactions of the Royal Society of Edinburgh », in denen diese FRASER'sche Arbeit veröffentlicht wurde, schwer zugänglich sind, oder aber in der ermüdenden und langdauernden Art der Untersuchungen, welche die Feststellung eines letalen Antagonismus zwischen zwei Medicamenten erfordert.

AELTERE ARBEITEN ÜBER DEN ANTAGONISMUS ZWISCHEN ATROPIN UND MORPHIN.

Da es vom therapeutischen Standpunkt von äusserster Wichtigkeit ist, ein Mittel zu wissen, welches die tötliche Wirkung von Opium oder Morphin aufhebt, so sind grade über die Frage des Bestehens dieses einen letalen Antagonismus mehr Untersuchungen angestellt worden, als über die gegensätzliche Wirkung irgend zweier anderer Medicamenten. Es genügt, wenn ich nur flüchtig auf den schon längst bestehenden Glauben an die Existenz dieses Antagonismus hinweise. Ausführlichere Berichte hierüber giebt FRASER(1) in seiner Veröffentlichung über den Antagonismus zwischen Atropin und Physostygmin, sowie FRÖHLICH(2), in seiner Arbeit über die Gegenwirkung von Atropin und Morphin. Trotz der so intensiven Forschung der letzten 30 Jahre, trotz vielen Discutirens über dieses Thema, ist die Gegenwirkung von Atropin und Morphin noch immer eine offene Frage. Die oben angeführten Worte FRASER's sind heut noch eben so giltig, wie sie es zu der Zeit waren, als sie geschrieben wurden.

Es hat sich inzwischen eine äusserst umfangreiche Literatur über Atropin und Morphin angesammelt. Ich habe versucht, dieselbe vollständig und eingehend durchzustudieren, d. h. in so weit als sie direct oder

(1) Loc. cit.

(2) ROSSBACH's Pharmak. Untersuch. Würzburg, Bd. 1, S. 186.



indirect Stellung zu der Frage dieses Antagonismus nimmt, und so weit sie sich auf experimentelle und nicht auf klinische Erfahrungen stützt.

Der Unterschied, welcher gezeigt werden soll, welcher zwischen den Wirkungen kleinerer und grösserer Dosen Atropin besteht, (d. h. die kleineren Dosen heben die tötliche Wirkung Morphins auf, die grösseren nicht), hat verschiedenen Forschern Gelegenheit gegeben, ihre Versuchsanordnungen so anzustellen, dass die Versuchsresultate ihre einseitigen Meinungen unterstützen, und daher sind die Resultate auch wahrscheinlich vollständig widersprechend.

Dieser Unterschied in der Wirkung grösserer und kleinerer Dosen ist immer nur mehr nebensächlich, und in Controversen von BINZ(1) und UNVERRICHT(2) behandelt worden. Es existiren keine Versuche, um die so auffallenden Widersprüche aufzuklären, und um so vielleicht die abweichenden Resultate der verschiedenen Experimentatoren in Uebereinstimmung zu bringen. Man hat sich darauf beschränkt, die Versuchsanordnungen des Gegners durch gegenteilig erzielte Resultate zu discreditiren.

BINZ(3) ist ein eifriger Verteidiger der Anwendung von Atropin bei Morphinvergiftungen, und er, sowie seine Schüler HEUBACH(4), LEVISON(5) und VOLLMER(6) haben viele Beweise für ihre Ansicht geliefert. Sie schlossen aus Versuchen an Hunden, dass man die Dosirung von Morphin und Atropin so einrichten kann, dass die durch Morphin herabgedrückte Blutcirculation und Respiration durch Atropingaben zu neuer Thätigkeit stimulirt werden kann. VON MARME(7) fand, dass Duboisin dieselbe antagonistische Wirkung ausübe.

KNAPSTEIN(8), LENHARTZ(9), ORLOWSKI(10) und UNVERRICHT(11) sind

(1) Berl. klin. Wochenschr., 1896, S. 885.

(2) Berl. klin. Wochenschr., 1896, S. 533 u. 560.

(3) Deut. med. Wochenschr., 1887, No 2; Deut. Arch. f. klin. Med., XLI, S. 174; Vorlesungen über Pharmakologie. 1891; Centralbl. f. klin. Med. 1893. S. 25.

(4) Berl. klin. Wochenschr., 1878. S. 767; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. VIII, S. 31.

(5) Berl. klin. Wochenschr., 1894, No 39; auch Bonner Dissert., 1894.

(6) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXX, S. 385, 1892.

(7) Nachricht v. d. Gesellschaft d. Wissenschaft. Göttingen, 1878, S. 421.

(8) Berl. klin. Wochenschr., 1878, S. 691; auch Bonner Dissert., 1878.

(9) Deut. Arch. f. klin. Med., Bd. XL; Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXII; Deut. med. Wochenschr., 1886, S. 703 u. 712.

(10) Inaug.-Dissert., Dorpat. 1891.

(11) Berl. klin. Wochenschr., 1896, S. 533 u. 560.



eben so eifrig für die entgegengesetzte Ansicht eingetreten und haben zum weiteren Beweis für ihre gegenteilige Meinung die früheren Arbeiten von BEZOLD(1), CAMUS(2), CORONA(3), DENIS(4), FRÖLICH(5), GESCHEIDLEN(6), HARLEY(7), HAYNES(8), KONING(9), WIER-MITCHELL, KEENE und MOORHOUSE(10), ONSUM(11), REESE(12), etc., angeführt. Aber aus weiteren Citaten derselben würde sich das Nichtbestehen eines letalen Antagonismus nicht ergeben. Eine kritische Besprechung der Arbeiten, welche von FRÖHLICH in Gemeinschaft mit ROSSBACH ausgeführten Untersuchungen (die ersten die wirklich Wert haben) erschienen ist, erübrigt sich für diese Frage, so dass ich nicht weiter auf sie zurückkomme. HUGHES-BENNET(13), MILNER-FOTHERGILL(14), FROMMHOLD(15), ERLENMEYER(16), EULENBERG(17) und A. m. geben zu, dass wohl ein schwacher, aber kein letaler Antagonismus besteht. Diese abweichenden Resultate und Widersprüche sind nur scheinbar.

Keine der bisher veröffentlichten Untersuchungen umfasst eine genügend grosse Anzahl von abgestuften Dosen, um die Wirkung kleinerer oder grösserer Atropingaben, die mit Morphin gleichzeitig verabreicht wurden, eingehend genug studieren zu können.

Ein wichtiger Factor, der oft genug von den Gegern des letalen Antagonismus als stringenter Beweis ins Feld geführt wurde, dass nämlich Atropin oder Morphingaben, die *allein* verabreicht unschädlich verlaufen, im Stande sind den Tod herbeizuführen, wenn sie zusammen gegeben werden, ist von diesen Experimentatoren falsch gedeutet worden. Sie

---

(1) BEZOLD u. BLÖBAUM : Untersuch. a. d. phys. Laborat. Würzburg, 1873, S. 208.
(2) Gaz. hebd., 2, Ser. II (XII), 32, 1865.
(3) Practitioner. London, 1877, S. 132.
(4) Gaz. hebdom., 1869.
(5) Loc. cit.
(6) Untersuch. a. d. phys. Laborat., Würzburg, 1869, II, S. 13.
(7) *Old vegetable neurotics.* London, 1869, S. 269.
(8) Philadelphia Med. Times, 1877, S. 363.
(9) *Over de antagonistische Werking van het Morphium en de Atropin.* Arnhem, 1870.
(10) American Journ. Med. Sc., 1865.
(11) Centralbl. f. d. med. Wissensch., 1864, S. 627.
(12) Americ. Journ. Med. Sc., 1871, April, S. 122.
(13) Brit. Med. Journ., 1874, II, S. 547; Lond. Med. Record, 1877, S. 341.
(14) Brit. Med. Journ., 1877, August.
(15) Inaug.-Dissert., Leipzig, 1896.
(16) Berl. klin. Wochenschr., 1866, p. 15.
(17) *Hypoderm. Injection v. Arzneimitteln.* Berlin, 1875.

stellen diese Thatsache als einen unantastbaren Beweis für das Nichtvorhandensein oder vielmehr für die Unmöglichkeit des Bestehens eines letalen Antagonismus hin. Rossbach und Frölich(1) geben in einem Commentar zu der Veröffentlichung Fraser's über den Antagonismus zwischen Atropin und Physostygmin der Meinung Ausdruck, dass die Behauptung : eine Combination nichttötlicher Gaben beider Medicamente könne wohl eine tötliche Wirkung ausüben, im Widerspruch stände zu der früheren Behauptung Fraser's, dass kleinere Atropingaben eine Gegenwirkung auf grössere letale Physostygmingaben ausüben könnten. Auf diese einfache Weise räumte man eine höchst unbequeme Thatsache aus dem Wege, welche bewiesen hätte, wie unrichtig die von Rossbach (1) als für alle Antagonismen allgemeingiltige Regel und besonders die These sei, dass ein erregend wirkendes Gift keinesfalls den bestehenden Einfluss eines paralysirend wirkenden Giftes aufheben könne. Diese Ansicht ist seitdem von anderer Seite klar wiederlegt worden, am schlagendsten durch Langley (2) und Luchsinger (3), welche Versuche(4) über Drüsensecretion gemacht haben, und denen es mittels Pilocarpingaben gelang, die secretorische Thätigkeit wiederherzustellen, die durch Atropingaben gehemmt worden war. Versuche von Lauder Brunton und Cash (5) über die Wirkung von Alkalien und Säuren auf die quergestreiften Muskeln, auch die von Gaskell (6) und B.-J. Stockvis(7) auf das Herz haben das Bestehen eines wirklich beiderseitigen Antagonismus sicher bewiesen.

Neuere Arbeiten, von denen ich nur die von Heymans (8) und seiner Schüler erwähnen will, haben das Vorhandensein einer wirklichen Entgiftung auch auf anderen Gebieten gezeigt. Ueber die Aufhebung der letalen Wirkung einer sicher tötlichen Gabe Morphin mittels einer Gabe Atropin, oder vice versa, sind bisher noch keine Beweise veröffentlicht worden. Dies trifft auch für den klinischen Teil der diesbezüglichen Litteratur zu.

---

(1) Loc. cit.

(2) Journ. of Physiology. Cambridge, vol. I, N° 4 u. 5.

(3) Arch. f. d. ges. Physiol., XV, S. 482, 1877, Bd. XVIII, S. 501 u. 587.

(4) Rossbach : *Pharmakologische Untersuchungen*. Würzburger Verhandlung, Bd. V, VI, VII ; Arch. f. ges. Physiol., Bd. X, S. 438 und Bd. XXI, 1880.

(5) Lauder Brunton : *Pharmacology*.

(6) Journal of Physiol., Cambridge, vol. III, S. 48.

(7) Virchow's Festschr., S. 353, 1890; auch Leçons de pharmacothérapie, Traduction de Debuck et Demoor. I. Paris 1896.

(8) Kurze Zusammenfassung in Wiener Med. Wochenschr., N° 51, Dec. 1900. Cfr. Verschiedene Mittheilungen in diesem Archiv.



ALLGEMEINE BESCHREIBUNG DER UNTERSUCHUNGSMETHODE.

Zur Anwendung kamen Atropinsulfat und Morphintartrat. Atropinsulfat $(C_{17}H_{23}NO_3)_2H_2SO_4$ und Morphintartrat $(C_{17}H_{19}NO_3)_2C_4H_6O_6+3H_2O$ repräsentiren in gleichen Gewichtsteilen gleiche Quantitäten der betreffenden Alkaloïde, deren Salze sie sind.

Es wurde mit weissen Ratten experimentirt. Die Gründe hierfür waren, dass nur kleine Mengen der zur Anwendung kommenden Medicamente nöthig sind, dass man eine grosse Anzahl Thiere auf beschränktem Raum unterbringen kann, und ferner die Thatsache, dass diese Thierspecies relativ unempfindlich sowohl gegen Morphin, wie auch gegen Atropin ist. Das Letztere war für die Einstellung und Begrenzung der Dosen von Vorteil. Anfangs wollte ich nur Ratten von 200 Gramm Gewicht verwenden, doch stellte es sich bald als unthunlich heraus, genügend viel Ratten von annähernd diesem Gewicht, oder überhaupt eine so grosse Menge irgendwie gleichschwerer Ratten zu bekommen. Handelte es sich aber um Vergleichsversuche von besonderem Interesse, so verwendete ich stets Ratten von gleicher oder möglichst gleicher Schwere. Die Thiere befanden sich immer in voller Verdauung und waren dauernd mit Wasser und Futter versehen.

Stets wurden die Lösungen, die zu den Injectionen gebraucht wurden, frisch präparirt. Gelegentlich, wenn eine grössere Anzahl Ratten auf einmal zu behandeln war, oder wenn es sich um äusserst kleine Dosen handelte, wurden die zu injicirenden Dosen in grösseren Mengen bereitet und dann mit der Spritze abgemessen. In allen den Fällen aber, wo die einzelne Dosis separat abgewogen und gelöst wurde, wurde das Schälchen und die Spritze hinterher mit angewärmter Kochsalzlösung nachgespült und die Nachspülung eingespritzt, um so weit als thunlich die volle Giftdosis dem Thiere einzuverleiben.

Da Morphintartrat schwer löslich ist, wurde vorher die physiologische Kochsalzlösung erwärmt, mit der das Morphintartrat, im Heisswasserbade, jedoch nie bis zum Siedepunkt gelöst wurde; ebenso direct vor der Injection Cylinderglas und Spritze angewärmt sowie die zu injicirende Lösung selbst (bis auf 100° F.). Spritze, Glasschälchen und Kochsalzlösung waren steril und zu der Lösung selbst wurde noch etwas Thymol zu gefügt. Die Dosis und die Nachspülung wurden möglichst vollständig eingespritzt. Handelte es sich um Versuche zum Beweise des Antagonismus so wurde die Nachspülung in dieselbe Seite eingespritzt, wie die Hauptdosis. Ganz besondere Aufmerksamkeit wurde darauf verwandt, rein subcutane Einspritzungen zu machen. Auch darauf wurde Wert gelegt,

dass für die Morphineinspritzungen andere Schälchen und Spritzen benutzt wurden als für die von Atropin. Der grossen Sorgfalt, die auf all die Details bei den Versuchen verwandt wurde, ist es wohl zuzuschreiben, dass die weiter unten angeführten Resultate von einer fast überraschenden Uebereinstimmung sind.

Nach der Injection wurden die Ratten in hölzerne Kistchen oder in Käfige gethan und beobachtet. In Intervallen von wenigen Minuten wurden die Beobachtungen aufgeschrieben.

Diese eingehende Beobachtung wurde 6 bis 7 Stunden fortgesetzt, nach welcher Zeit dann die Haupterscheinungen abgelaufen waren. In Fällen, wo es erwünscht schien, wurde mit den genauen Aufzeichnungen auch noch länger fortgefahren. Durch diese sorgfältige und bis ins Kleinste gehende Beobachtung der Ratten, erhielt ich ein genaues Bild der Wirkung beider Gifte, was für mich im Laufe der Versuche lehrreich und von grossem Interesse war.

Bestimmung der kleinsten tötlichen Dosis von Morphintartrat.

Als diese Arbeit begonnen wurde, war ich der Meinung, dass genügende Mengen Atropinsulfat und Morphintartrat vorhanden wären, um alle beabsichtigten Versuche damit durchführen zu können. Nachdem jedoch schon eine beträchtliche Anzahl Versuche gemacht waren, bemerkte ich, dass doch wohl nicht genügende Quantitäten von beiden Medicamenten vorhanden waren. So musste die kleinste tötliche Dosis von drei Sorten Morphintartrat ausgeprobt werden. Bei Morphintartrat A, mit dem während der kühleren Frühjahrsmonate Versuche gemacht wurden, war die kleinste tötliche Dosis nicht unter 36 mgr. Hiermit wurden Versuchsreihen I und IX ausgeführt, wobei 45 mgr pro 100 gr. Ratte als Ausgangspunkt gewählt wurde, als die kleinste ganz sicher noch tötlich wirkende Dosis.

Die kleinste bei warmem Wetter noch tötlich wirkende Dosis von Morphin B belief sich auf nicht weniger als 43 mgr. pro 100 gr. Ratte. Mit Morphin B wurden keine antagonistischen Versuche gemacht. Dann wurde Morphin B mit noch einer dritten Sorte Morphintartrat gemischt, im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und diese Mischung als Morphin C bezeichnet, von dem ich dann eine genügend grosse Menge für alle noch in Aussicht genommenen Versuche hatte. Die Dosis min. let. von Morphin C war etwas über 45 mgr. pro 100 gr. Ratte. Zu den Versuchen nahm ich 50 mgr. für eine Temperatur von 65—70° F.

Versuchsreihe zur Bestimmung der Dos. min. let. von Morphin-



tartrat. Die Dosen sind in Milligrammen angegeben und die Versuche immer pro 100 gr. Ratte angemerkt.

Morphin A.					Morphin B.					Morphin C.				
Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	Wirkliche Dosis in mgr.	Dosis pro 100 gr. Katte	RESULTAT	Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	Wirkliche Dosis in mgr.	Dosis pro 100 gr. Katte	RESULTAT	Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	Wirkliche Dosis in mgr.	Dosis pro 100 gr. Katte	RESULTAT
1	178	35,0	19,0	o 3—4 Tagen.										
2	155	40,0	27,9	o » »										
3	145	49,16	33,8	o » »						25	197	65	33,5	o 3—4 Tagen.
4	150	51,75	34,5	o » »										
5	150	52,0	35,0	+ nach 42 Std.										
6	145	52,5	31,1	o 3—4 Tagen.										
7	300	105,75	35,2	o » »										
8	185	65,75	35,5	o » »										
9	236	84,37	35,8	+ vor 16 St.										
10	151	54,33	35,9	o 3—4 Tagen.										
					17	219	78	36,0	o 3—4 Tage.					
11	115	40,0	36,3	+ innerhalb 56 Std	18	190	69	36,2	o » »					
12	197	73,5	37,3	+ nach 96 Std.	19	222	83	37,5	o » »					
13	283	105,75	37,3	+ vor 16 Std.	20	220	72	37,5	o 4—5 »					
					21	210	79	38,0	o 3—4 »					
					22	150	58	39,0	o 4—5 »					
14	278	111,2	40,0	+ nach 47 Std.	23	165	67	40,8	o » »	26	150	60	40,0	o 4—5 Tagen.
										27	195	89,25	45,0	o 5—6 »
15	190	85,5	45,0	+ nach 3 Std.	24	307	138	45,0	+ in 5—6 Tage	28	142	64,0	45,0	+ nach 45 Std.
16	142	64,0	45,1	+ vor 50 Std.						29	180	86,5	48,0	o 5—6 Tagen.
										30	175	86,5	49,4	+ vor 20 Std.
										31	178	92,3	52,2	+ vor 17 Std.

o = Erholung. + = Tod.

Das Resultat dieser auf die Feststellung der kleinsten tötlichen Dosis von Morphintartrat gerichteten Versuche ist in wenigen Worten Folgendes: Mit Morphin A kam der erste Todesfall bei einer Gabe von 35 mgr. pro 100 gr. Ratte vor. Sechs Versuche wurden mit dieser oder einer um ein Geringes höheren Morphindosis gemacht, von denen 4 mit Genesung, 2 mit dem Tode endeten. Ueberstieg die Dosis aber 36 mgr, so blieb kein Thier am Leben. Somit war (für kühles Frühjahrswetter berechnet) die Dos. min. let. von Morpbin A ziemlich genau 36 mgr. Keine der beiden anderen angewendeten Sorten Morphin weist eine so niedrige Dosis auf. Aber es ist zu beachten, dass die Versuche zu einer Zeit ausgeführt wurden, wo die Temperatur im Laboratorium nie über 50° F stieg.

Bei Morphin B trat bei einer geringeren Dosis als 45 mgr. kein Todesfall ein, und auch bei dieser Dosis kamen noch manche Thiere mit dem Leben davon. Mit dieser Sorte Morphin wurden keine weiteren Versuche gemacht.

Bei Morphin C betrug die Dos. min. let. 45 mgr., doch kam mit dieser noch ein Fall von Genesung vor, ja späterhin sogar ein Fall von Genesung bei einer Dosis von 48 mgr. Es bestand also ein grosser Unter-

schied in der Wirkung von Morphin A und Morphin C in Bezug auf die Höhe der Dos. min. let. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass während der Versuche mit Morphin A die Durchschnittstemperatur 50° F. betrug. Während der Versuche, die Dos. min. let. von Morphin B und C festzustellen, stieg die Temperatur im Laboratorium auf über 60° F., ja einmal erreichte sie nach einem aussergewöhnlich heissen Tage eine Höhe von 76° F. Es schien, als ob die Höhe der Temperatur einen deutlichen Einfluss auf die Einstellung der tötlich wirkenden Morphingaben von Morphin C habe.

Ich nahm deshalb an einem kühleren Tage (63° F.) zwei männliche Ratten von gleichem Gewicht und wohl auch von ziemlich gleichem Alter und gab jeder eine Injection von 45 mgr. Morphintartrat pro 100 gr. Ratte. Die eine Injection war von dem ursprünglich verwendeten Morphin A, die andere von Morphin C. (Versuch 16 und 28.)

Beide Versuche nahmen denselben Verlauf; beide Ratten wurden unter ganz gleichen Bedingungen gehalten; denn diese allem Anschein nach doch bedeutende Abweichung in der Grösse der Dos. min. let. war eine recht störende Erschwerung bei der Lösung der gestellten Aufgabe.

Beide Ratten starben. Ein Unterschied zeigte sich nur darin, dass die Ratte, der Morphin C injicirt worden war, nach 45 Stunden starb, während die, welche Morphin A erhalten hatte, nach Ablauf dieser Zeit noch lebte, sich in einem tetanischen Spasmus befand und erst 50 Stunden nach der Injection einging. Leider blieb von Morphin A nicht mehr genug, um weitere Controlversuche anzustellen. Soviel aber schien aus diesem Versuch hervorzugehen, dass die Temperatur in hohem Grade, wenn nicht ausschliesslich für diese Differenz in den kleinsten tötlichen Dosen der beiden Morphinarten ausschlaggebend ist. Versuch 28, bei welchem die Dos. min. let. 45 mgr. war, fand an einem Tage statt, wo die Temperatur kaum über 60° F. stieg; Versuch 29 (Genesung) und 30 (Tod) wurden beide an einem Tage ausgeführt, wo die Temperatur auf 68° F. gestiegen war. Bei Versuch 29 waren 48 mgr. zur Anwendung gekommen, und die Ratte erholte sich wieder, nachdem sie schon beinahe tot war. Bei Versuch 30, wo 49 mgr. injiciert wurden, trat der Tod schon nach kaum 20 Stunden ein. Obgleich die kleinste tötliche Dosis von Morphin C 45 mgr. betragen mochte, so setzte ich unter der Annahme, dass die Genesung von Ratte 27 und 29 als Ausnahme von der Regel zu betrachten sei, um einwandsfrei zu arbeiten und besonders in Anbetracht der später folgenden antagonistischen Versuche, die kleinste tötliche Dosis von Morphin C auf 50 mgr. fest.



Als die antagonistischen Versuche angefangen wurden, hatte ich 45 mgr. als kleinste tötliche Dosis von Morphin A angenommen und hatte hierauf fussend schon eine beträchtliche Anzahl von Versuchen gemacht. Es war ein glücklicher Zufall, dass sich die Dos. min. let. dieser beiden Morphinarten nicht als stärker von einander abweichend erwiesen. Eine Sorte Morphintartrat, die ich von Merck bezogen hatte, und deren Wirksamkeit ich neuerdings im Prof. LIEBREICH's Institut prüfte, hat ebenfalls als Dos. min. let. 45 mgr. pro 100 gr. bei einer Temperatur von 65° F. ergeben. In Anbetracht, dass weisse Ratten immerhin nicht ganz leicht zu beschaffen waren, wurde davon abgesehen, die Dos. min. let. von Morphin C noch genauer festzustellen.

Alle antagonistischen Versuche wurden mit Morphin C angestellt, mit Ausnahme von Versuchsreihen I und IX, bei denen Morphin A zur Anwendung kam. Bei den Versuchen mit Morphin C nahm ich als Ausgangspunkt eine sicher tötlich wirkende Dos. min. let. von 50 mgr. bei einer Temperatur zwischen 65° und 70° F.

DIE WIRKUNG DES MORPHIN.

Ich hatte bei meinen Versuchen behufs Feststellung der Dos. min. let. von Morphintartrat sehr detaillirte Beobachtungen darüber machen können, welche Wirkungen die verschieden grossen Dosen dieses Medicamentes bei weissen Ratten erzeugten. Obgleich ausführliche Beschreibung der Morphinwirkung von WITKOWSKY (1), STOCKMAN (2) und Dott GUINARD (3), JOFFROY und SERVEAUX (4) u. A. vorliegen, sollen diese Wirkungen kurz aufgezählt werden zum Vergleich mit den Erscheinungen, die dann auftraten, wenn die Wirkung des Morphin durch gleichzeitig verabfolgte Atropingaben modificirt wurde.

Nach der Morphininjection blieben die Ratten ausnahmslos ruhig sitzen, Rumpf, Gliedmaassen und Schwanz schienen schlaff. Bei einigen Exemplaren traten Anzeichen von Hyperaesthesie gegen Geräusch auf, oder auch gegen leichte Berührungen. Bald verfielen die Ratten in einen Zustand von Betäubung, während welchem Zeichen von Störungen der willkürlichen Muskelbewegungen sich einstellten. Verlief der Fall tötlich so hielt die Betäubung sowie die Muskelstarre bis zum Exitus an. Die

---

(1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. VII, S. 247, 1899.

(2) Proc. Roy. Soc. Edinburgh, XVII, Sept. 26, 1890.

(3) Comptes Rendus de l'Acad. d. Sc., T. CXI, N° 25, S. 985; auch Lyon med., 1893, N° 33 u. 34.

(4) Arch. de méd. expéd., T. X, Juli 1898; auch dieselbe, 1896.

Betäubung trat in verschiedenen Stärkegraden auf. Meist blieben die Ratten, wenn man sie auf den Rücken legte, ruhig so liegen, ohne den leisesten Versuch zu machen, wieder in die normale Lage zu kommen. Einige blieben sogar auf dem Rücken liegen, nachdem man sie durch leise Geräusche oder durch leises Schütteln aufgeweckt hatte. Im Bereich der willkürlichen Muskeln zeigten sich die deutlichsten Einwirkungen. Dem Zustande von Schlaffheit, der immer unmittelbar nach der Injection eintrat, folgte ein Stadium, wo die Muskeln erst tonische, dann clonische Krämpfe zeigten. Dieses Einwirken auf die willkürlichen Muskeln sah man am klarsten am Unterkiefer und am Schwanze. Besonders die Schwanzmuskeln erwiesen sich in allen ferneren Versuchen als ein ausgezeichneter Maasstab für den Zustand des gesammten übrigen Muskelsystems. Gleich nach der Injection lag der Schwanz immer ganz flach auf dem Boden des Käfigs und war so schlaff, dass er in jeder beliebigen Biegung, die man ihm mit dem Finger gab, passiv liegen blieb. Allmählig streckte sich der Schwanz in der Richtung der Längsachse des Rattenkörpers, und gleichzeitig ging die bisherige Schlaffheit in zunehmende Muskelstarre über. Circa 30 Minuten nach der Injection war der Schwanz stets so steif, dass er sich nicht mehr passiv biegen liess, d. h. nicht ohne Kraftanwendung. Mit zunehmender Steifheit hob sich der Schwanz vom Boden des Käfigs auf, krümmte sich in der Luft und lag schliesslich auf dem Rücken des Thieres. Nach Verlauf von circa 2 Stunden ging ein anfänglich leichtes, intermittirend auftretendes Zittern in heftige Zuckungen über, die sich ebenfalls zuerst am Schwanze äusserten. Zu gleicher Zeit, also nach ungefähr 2 Stunden, manchmal auch noch vor den Schwanzzuckungen, traten Zuckungen des Unterkiefers auf. Während dieser beiden ersten Stunden blieb der übrige Teil des Muskelsystems in einem Zustande von tonischen Spasmus, wie der Schwanz.

In dieser tonischen Contraction, die ganz frei von clonischen Merkmalen war, schienen die Streckmuskeln schärfer angespannt als die Beugemuskeln, besonders die der hinteren Gliedmaassen, so dass diese allen passiven Bewegungsversuchen, z. B. sie leise zu beugen, Widerstand leisteten. Späterhin wurde durch diese Streckung der Hinterbeine der Vorderkörper der Ratte allmählig vorwärts geschoben, wie es auch Harley(1) bei seinen Versuchen an weissen Mäusen beschreibt. Dieses Vorwärtsschieben und die deutliche Krümmung des Rückgrates und des Steisses war das regelmässig wiederkehrende Krankheitsbild bei allen

(1) *Old vegetable neurotics.* London 1869.



Ratten, die eine grosse Dosis Morphin erhalten hatten. Das Zucken der Schwanz- und Unterkiefermuskeln war nur ein Vorläufer für weitere partielle Krämpfe, z. B. leichtes Zusammenziehen der Kopf und Nackenmuskeln, plötzliche Streckung des einen oder des anderen Gliedes, deutliche Krämpfe in den Vorder- oder den Hinterbeinen. Im Ganzen erstreckten sich die tonischen Krämpfe mehr auf den Hinterleib, während die clonischen Krämpfe mehr die vorderen Gliedmaassen betrafen. Allmählig steigerten sich diese localen Krämpfe, die anfangs nur im Zucken isolirter Muskeln bestanden hatten; sie wurden immer heftiger, ausgedehnter und erstreckten sich über grössere symmetrische Muskelgruppen, bis sie nach Verlauf von 5 bis 6 Stunden in allgemeine Krämpfe übergingen. Bei tötlichen Dosen Morphin trat dann bald der Tod ein, entweder während eines solchen Krampfanfalles oder in einer Pause, und zwar augenscheinlich durch Atmungsstillstand; denn in einigen Fällen wurde noch Herzthätigkeit constatirt, nachdem die Athmung bereits aufgehört hatte. Zu Teil mögen die Convulsionen wohl von Asphyxie, die durch Hemmung der Athmungsmuskeln erzeugt wurde, herrühren; aber zum grössten Teil waren sie wohl der Wirkung des Morphin auf das Rückenmark zuzuschreiben.

Die meist spontan eintretenden tetanischen Convulsionen liessen sich auch durch äussere Stimulanten, z. B. durch Geräusche, Berührung oder durch leises Anblasen des Thieres hervorrufen. Man könnte demnach die Erscheinungen, die das willkürliche Muskelsystem darbot, in folgende Stadien einteilen : a) Körperschlaffheit (normal), b) tonische-, c) clonische Krämpfe. Die clonischen Krämpfe könnte man in zwei Unterabteilungen einteilen : 1) Locale Krämpfe, 2) Allgemeine Krämpfe. Dieses Schema der Muskelphänomene ist wichtig für die Beobachtungen der abweichenden Erscheinungen, die bei dem Zusammenwirken von Morphin und Atropin auftreten.

Bezüglich der Wirkung des Morphins auf die Augen der Thiere könnte ich folgendes constatiren. Gleich nach der Injection zeigte sich bedeutende Verengerung der Pupillen; häufig waren dieselben verschieden gross, so dass die eine Pupille bedeutend erweitert, die andere beträchtlich verengert war. In den ersten 45 Minuten kam es auch vor, dass die Pupillen, wenn sie beschattet wurden, sich sehr erweiterten. Es liess sich schwer feststellen, ob dieser Unterschied in der Grösse der Pupillen nur von der Menge des einfallenden Lichtes abhängig war, doch schien dies eigentlich nicht von grossem Einfluss zu sein. Denn es kam vor, dass das beschattete Auge eine verengerte, und das belichtete eine

erweiterte Pupille zeigte. Nach circa 4 Stunden waren dann beide Pupillen gleichmässig gross, und zwar unabhängig von etwa gleichzeitig auftretenden Athmungsbeschwerden. Am ersten Tage nach der Einspritzung waren die Pupillen jedenfalls stets verengert und unbeweglich. Gleich nach der Injection traten die Bulbi hervor; vielleicht hängt dies auch mit der anfänglichen Erweiterung und Ungleichheit der Pupillen zusammen. In den ersten 7 bis 8 Stunden traten die Augäpfel immer stärker hervor; doch nach 24 Stunden war wie gesagt diese Erscheinung abgelaufen. Der Conjunctivalreflex hörte bald innerhalb 15 min. auf.

Nach circa 2 bis 3 Stunden stellte sich heftiger Thränenfluss ein, dem manchmal ein Zurücktreten der Bulbi folgte. Zu gleicher Zeit machte sich auch starker Speichelfluss und Secretion aus der Nase bemerkbar.

Was die Herzthätigkeit anbetrifft, so fand zuerst eine Erhöhung, dann eine allmählig eintretende Verringerung derselben statt. Anfangs zeigte sich Blässe, die besonders an den Ohren bemerkbar war. Dieselbe wich später einem deutlichen Erröten, so dass die Ohren rot und die für gewöhnlich kaum erkennbaren Gefässe deutlich sichtbar wurden.

Was das Athmungssystem anbelangt, so bewirkten die Injektionen anfangs eine Beschleunigung mit flachem unregelmässigem Typus, gleichsam ein Wogen, so dass flaches Athmen immer mit einigen tiefen Athemzügen abwechselte. Wie schon erwähnt, hörte bei letalem Verlauf die Athmung vor der Herzthätigkeit auf.

In Betreff der Secretionserscheinungen stellte sich ausser Thränen- und Speichelfluss auch starke Secretion der Nasenschleimhäute ein.

Die Urinabsonderung blieb ungestört, obgleich kein Harnlassen stattfand; denn bei der Section war die Blase stets gefüllt, und wenn die Ratten länger als 24 Stunden nach der Injection gelebt hatten, so war der Urin blutuntermischt. Blutiger Urin zeigte sich auch in Fällen, wo die Giftdosis keinen tötlichen Verlauf hervorrief.

Was den Leichenbefund betrifft, so ist fettige und hämorrhagische Degeneration der Leber, Hämorrhagie der Schleimhäute des Magens und der Eingeweide, Congestion der Nieren, gewöhnlich eine straff gespannte Blase voll blutuntermischtem Urin zu erwähnen. Dieses Blut stammte nicht aus der Nieren, sondern von der Blasenwand, da die mikroskopische Untersuchung derselben deutliche Gefässzerreissungen und Blutungen ergab. Je gespannter die Blase war, desto blutiger war meist auch der Urin. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren zeigte keine Hämorrhagie, wohl aber Schwellung und Degeneration des Epithels. Dr C. Levaditi und ich haben in Professor Ehrlich's Institut Unter-



suchungen gemacht, um die durch Morphingaben hervorgerufenen histologischen Veränderungen des uropoetischen Apparates genauer zu studieren. In einem Falle liess sich deutliche Ulceration der Blasenwand feststellen; aber ob dieselbe ein primärer oder ein secundärer Effect war, liess sich schwer sagen. Bei einem Versuchsthier fand sich eine beginnende Nierenpapillen-Nekrose. Dr LEVADITI (1) beschreibt in seiner kürzlich erschienenen Arbeit derartige Nekrosen der Nieren und Ulcerationen der Blasenwand als eine Folgeerscheinung der primären Einwirkung von Vinylamin.

BESTIMMUNG DER KLEINSTEN TÖTLICHEN DOSIS VON ATROPINSULFAT.

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	Wirkliche Dosis in mgr.	Dosis pro 100 gr. Ratte	RESULTAT
32	187	280	150	o 2—3 Tagen.
33	205	410	200	o 3 Tagen.
34	133	367	275	+ vor 19 Std.
35	165	495	300	+ am 7ten Tag.
36	158	471	300	+ vor 40; nach 24 Std.
37	245	640	325	+ 2—3 Tagen.
38	145	507	350	+ vor 21 Std

Frühere Versuche hatten ergeben, dass die Dos. min. let. von Atropinsulfat für Ratten 250 mgr. pro 100 gr. Ratte sei. Ich begnügte mich mit einer Bestätigung dieser ungefähren Bestimmung, da bei den antagonistischen Versuchen nur so geringe Atropingaben zur Anwendung kommen, dass ein tötlicher Ausgang durch Atropin garnicht in Betracht kommen konnte. Auch von Atropin wurden zwei Sorten benützt. Mit der ersten Sorte wurde Versuch I und IX ausgeführt. Zu allen weiteren Versuchen wurde eine zweite Sorte verwendet, von der die Dos. min. let. zwischen 200 und 275 gr. pro 100 gr. Ratte liegend befunden wurde. Mit 200 mgr. erfolgte die letzte Wiederherstellung, mit 275 mgr. der erste Todesfall. Nach Einspritzung so grosser Gaben von Atropinsulfat bildete sich jedesmal ein Schorf auf der Injectionsseite, obgleich alle antiseptischen Vorsichtsmassregeln beachtet worden waren. Dieser Schorf bildete sich in circa 8 Tagen, d. h. das durch die Injection hervorgerufene Infiltrat, etc. ging dann in eine offene Wunde mit Schorfbildung über. Es liess sich schwer feststellen, wann die Ratte aufhörte, an den Folgen der Injection zu kranken, und anfing infolge der Wunde zu leiden. Dieses Wundwerden

(1) Dieses Archiv. Fasc. I und II, vol. VIII, 1901.

liess mich davon abstehen, die Dos. min. let. von Atropinsulfat noch genauer zu bestimmen, die doch zwischen 200 und 275 mgr. pro 100 gr. Ratte lag. Bei letztgenannter Dosis trat der Tod unzweifelhaft in Folge der Atropinwirkung ein. Die local nekrotisirende Wirkung des Atropins scheint der Wirkung von Glycosiden, Saponin, Cyclamin etc., sehr ähnlich zu sein, und sie ist wahrscheinlich zum grössten Teil den quantitativ so bedeutenden Injectionen zuzuschreiben, die nicht gleich resorbirt werden können, und die so localisirt bleibend, derartige Veränderungen der umgebenden Teile herbeiführen. Es findet nur eine ganz allmählige Resorption statt, worauf wohl auch die langanhaltende Abmagerung der Thiere zurückzuführen ist. Sowohl Alkaloide wie auch Glycoside scheinen eine deutliche nekrotisirende Wirkung auf die Gewebe, in die die Einspritzung erfolgte, auszuüben. Das Absterben der Gewebsteile ist die Ursache der Schorfbildung.

Die Wirkung des Atropinsulfat.

Durch Versuchsreihen wurde festgestellt, dass eine Gabe von 10 mgr. Atropinsulfat auf 100 gr. Ratte noch gut vertragen wurde. Die durch eine solche Dosis hervorgerufenen Symptome beschränkten sich auf Erweiterung der Pupillen und eine Abnahme an Appetit und Gewicht. Eine Dosis von 50 mgr. rief ausser diesen Symptomen noch Ruhelosigkeit und Aufgeregtheit hervor, die am Tage nach der Injection von Aengstlichkeit gefolgt war. Der Symptomencomplex, den ich während der Versuche behufs Bestimmung der Dos. min. let. von Atropin wahrnahm, zeigt, dass grössere Atropingaben in vieler Beziehung ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie sie für Morphinvergiftungen characteristisch sind, nämlich Erweiterung der Pupillen, Hervortreten der Bulbi, locale Krämpfe, allgemeines heftiges Zittern, die den durch Morphin erzeugten tetanischen Krämpfen sehr nahe kommen, wie sich besonders deutlich bei Versuch 33 bis 38 zeigte. Bei Versuch 36 trat sogar auch Thränenfluss ein, doch war dieser wohl schwerlich eine Folgeerscheinung der Atropingabe. Da jedoch bei den antagonistischen Versuchen nur äusserst geringe Atropindosen zur Verwendung kamen, erübrigt es sich, hier genauer auf die Frage der Wirkung grosser Atropingaben einzugehen.

Letaler Antagonismus zwischen Atropinsulfat und Morphintartrat.

Zuerst handelte es sich darum, ob es möglich sei, den Tod, der auf eine einfache tötliche Dosis Morphin erfolgen musste, durch gleichzeitige Verabreichung einer Dosis Atropin zu verhüten. Ich versuchte dann den



letalen Antagonismus zu begrenzen, indem ich von einer bestimmten Atropindosis als Ausgangspunkt mit steigenden oder abnehmenden Dosen arbeitete. Bei weiteren diesbezüglichen Versuchen wurden die beiden Alkaloïde bei dem einen Teil der Versuche möglichst gleichzeitig dem Thiere injicirt, bei einem anderen Teil wurde, eine gewisse Zeit zwischen der ersten und der zweiten Injection verstreichen lassen. Bei der einen Versuchsreihe wurde deswegen die Morphintartrat-Lösung möglichst sofort nach der Atropinsulfat Dosis eingespritzt, um einer gleichzeitigen Einverleibung so nahe als möglich zu kommen. Derartige Versuche bezeichne ich späterhin mit « Simultane Einspritzung ». In einer zweiten Versuchsreihe wurde das Atropin *vor* dem Morphin, und in einer dritten *nach* demselben eingespritzt. Die simultane Einspritzung kam bei 6 Versuchsreihen zur Anwendung, die folgendermassen zu classificiren wären :

Serie	I	mit	einer	Morphintartrat	Dosis	von	45	mgr.	°/o	= der einfachen Dos. min. let.
»	II	»	»	»	»	»	85	»	»	= 1 1/2 Dos. min. let.
»	III	»	»	»	»	»	100	»	»	= 2 Dos. min. let.
»	IV	»	»	»	»	»	112,5	»	»	= 2 1/4 Dos. min. let.
»	V	»	»	»	»	»	125,0	»	»	= 2 1/2 Dos. min. let.
»	VI	»	»	»	»	»	25,0	»	»	= 1/2 Dos. min. let.

Bei diesen Versuchen wurde es zur Regel gemacht, zuerst das Atropinsulfat in die linke Seite, darauf die Morphinlösung in die rechte Seite zu injiciren. Mit der Zeit nahm durch die hierin erlangte Gewandtheit die ganze Procedur kaum 30 Sekunden in Anspruch. Da die Atropingaben gewöhnlich äusserst geringe waren, wurde dazu der Teil einer grösseren gelösten Menge genommen. Aber die Morphintartratgaben wurden in fast allen Fällen (mit Ausnahme der ersten Versuche) einzeln gewogen und aufgelöst, und dann das Nachgespülte aus Schälchen und Spritze ebenfalls injicirt.

I. Versuchsreihe.

Die Morphindosis für diese Versuchsreihe war 45 mgr. (Alle weiteren Angaben sind nie als die wirkliche Giftdosis, sondern als die relative, auf 100 gr. Ratte berechtnete zu verstehen.) Der erste Versuch wurde mit 10 mgr. Atropinsulfat gemacht. Die Dosis hatte nicht die Wirkung, den Tod zu verhüten; aber ich nahm sie als Ausgangspunkt für fernere Versuche.

Es zeigte sich, dass Atropin einen letalen Antagonismus dem Morphin gegenüber auszuüben im Stande sei, und zwar dass diese antagonistische Wirkung den *kleineren* Atropingaben eigen ist. Die Resultate dieser Versuche lassen sich folgendermassen zusamenfassen : Die Reihe Atropindosen, die

antagonistisch auf die Dos. min. let. von Morphin wirkte, liess sich genau begrenzen. Die höchste Atropindosis, die die tötliche Wirkung von 45 mgr. Morphintartrat noch aufzuheben im Stande war, war 7,5 mgr. und diese Gegenwirkung liess sich in einer ganzen Reihenfolge von Atropingaben feststellen, abwärts bis 1/40 mgr. Atropin als der kleinsten noch letal antagonistisch wirkenden Atropingabe. Es kommen also nur Atropingaben von 3/8000 bis 1/10 grain (English gr.) in Betracht. Die folgende Tabelle weist einen Fall auf, wo noch Genesung bei einer Atropindosis von 7,5 mgr. erfolgte, sowie einen Fall, wo die gleiche Dosis nicht mehr antagonistisch wirkte. Alle grösseren Atropingaben waren unwirksam.

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis auf 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis auf 100 gr. Ratte	
39	189	0,018	0,01	85,0	45,0	+ nach 6 Stunden.
40	183	0,0457	0,025	82,35	»	o nach 3—4 Tagen.
41	271	0,1355	0,05	121,95	»	o » 2 Tagen.
42	180	0,135	0,075	81,0	»	o » 4 »
43	200	0,2	0,1	90,0	»	o » 4 »
44	189	0,18	0,1	71,3	37,67	o » 24—48 St.
45	178	8,9	0,5	80,1	45,0	o » 24 Stunden.
46	147	7,2	5,0	63,0	»	o » 24 »
47	280	21,0	7,5	126,0	»	o » 3—4 Tagen.
48	287	21,525	7,5	129,15	»	+ vor 22 Stunden.
49	200	16,0	8,0	90,0	»	+ » 24 »
50	223	22,5	10,0	90,0	»	+ nach 4—5 Tag.
51	190	28,5	15,0	85,5	»	+ » 4 Stunden.
52	212	42,4	20,0	95,4	»	+ » 24 »
53	157	39,25	25,0	70,65	»	+ » 4 »
54	283	85,0	30,0	126,0	»	+ » 24 »

Es ergab sich also eine ziemlich eng begrenzte Zone wirksamer Atropindosen, nämlich von 1/12000 aufwärts bis 1/36 der kleinsten tötlichen Atropinsulfatdosis. Jede höhere Dosis, oder auch schon 1/36 der kleinsten tötlichen Atropindosis übte dann ihren eigenen schädigenden Einfluss aus, und zwar so, dass sie die letale Wirkung des Morphin höchstens etwas verzögerte, ja in einzelnen Fällen den Exitus letalis sogar beschleunigte. Die rascheste Wiederherstellung trat bei Versuch 45 und 46 ein, wo den Ratten 0,5 und 5,0 mgr. Atropinsulfat injicirt worden war. Die Dosen, die jenseits dieser beiden Grenzlinien lagen, wirkten augenscheinlich nicht so scharf antagonistisch, und wo dennoch Genesung erfolgte, trat sie langsamer ein. Von den Ratten, die mehr als 7,5 mgr. Atropinsulfat bekommen hatten, lebte eine einzige länger als 24 Stunden; einige starben schon nach 4 Stunden, was eine kürzere Zeitdauer ist, als die, in der 45 mgr. Morphintartrat allein gegeben den Tod herbeiführen.

II. Versuchsreihe.

Diese Versuche hatten zum Zweck festzustellen, wie hoch man eine Morphindosis, deren letale Wirkung durch Atropin noch zu verhindern sei, steigern könne. Da sich ergab, dass dies bei der 2 1/2 fachen Dos. min. let. von Morphin nicht mehr zu erreichen war, entschloss ich mich, Versuche mit einer 1 1/2 fachen tötlichen Morphindosis zu machen. Es kamen also hier Morphingaben von 85 mgr., das ist ungefähr ein und einhalb mal die Dos. min. let. von Morphin C zur Anwendung. Es zeigte sich, dass die kleinste noch antagonistisch wirkende Atropindosis 3/40 mgr. und die grösste 4,5 mgr. war.

SERIE II, *mit 1 1/2 facher Dos. min. let. von Morphintartrat.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
55	204	0,0412	0,02	173,0	85,0	+ nach 4 Stunden.
56	140	0,06	0,05	119,0	»	+ vor 17 »
57	187	0,1125	0,06	159,0	»	+ nach 6 »
58	142	0,1	0,07	128,7	»	o am 6 Tagen.
59	184	0,1372	0,075	156,2	»	+ nach 6 Stunden
60	210	1,525	0,25	178,0	»	o nach 5 Tagen.
61	210	1,0	0,5	178,0	»	o » 4—5 Tag.
62	195	1,0	0,6	165,0	»	o » 3—4 »
63	325	2,4	0,75	278,0	»	+(*) nach 6 Tagen.
64	134	1,2	0,9	115,0	»	o nach 5—6 »
65	147	6,0	4,081	125,0	»	o » 3 »
66	156	7,0	4,5	133,0	»	o » 3—4 »
67	138	6,25	4,6	117,0	»	+ vor 17 Stunden.
68	124	6,0	4,84	105,0	»	+ » 20 »
69	155	7,75	5,0	132,0	»	+ » 22 »
70	124	7,0	5,66	105,0	»	+ » 17 »

(*) Diese Ratte war aussergewöhnlich fett und schwer; die Dosis muss in Anbetracht des vielen Fettes als bedeutend höher als 85 mgr. betrachtet werden.

Bei allen diesen Versuchen trat eine Verzögerung der Erholung ein; vor 48 Stunden nach der Injection war keine Ratte wieder vollständig gesund. Die schnellste Genesung wurde bei einer Atropingabe von 4,081 mgr. constatirt. Es war nicht leicht in dieser ganzen Versuchsreihe eine genauere Begrenzung der am schärfsten antagonistisch wirkenden Dosen zu machen. Man könnte sie vielleicht als zwischen 0,6 und 4,0 mgr. liegend annehmen, doch sind die Resultate nicht so in's Auge fallend. Der Grund für das Fehlen eines schärfer begrenzten Antagonismus in dieser Serie ist vielleicht in Folgendem zu suchen: Die erste Versuchsreihe wurde mit 45 mgr. gemacht, aber zu einer Zeit, als den Temperaturverhältnissen nach die kleinste tötliche Dosis etwas weniger als 45 mgr.

betragen musste. Und diese zweite Versuchsreihe wurde mit 85 mgr. resp. 1 7/10, also nicht mit genau 1 1/2 facher Dos. min. let. Morphintartrat C angestellt. Diese Ungenauigkeit war eine leidige Folge davon, dass die ursprüngliche Menge Morphin nicht zu allen Versuchen ausgereicht hatte, weil ein Teil davon zu anderen Versuchen verbraucht worden war. Auch war während dieser Versuche die Temperatur des Laboratoriums eine sehr schwankende. Im September war die Durchschnittstemperatur 65° bis 70° F.; aber sie sank auch bis auf 50° F., und es kamen auch Tage, wo sie ausnahmsweise bis auf 73° bis 76° F. stieg. Da es sich gezeigt hatte, von welchem Einfluss die Temperatur auf die Höhe der kleinsten tötlichen Morphindosis ist, so wurde, um möglichst übereinstimmende Resultate zu erzielen, diesem Factor bei dieser Versuchsreihe, sowie bei allen folgenden Versuchen ganz besonders Rechnung getragen. Versuch 55, 59, 61, 62, und 69 wurden während kühler Witterung gemacht, Versuch 65 sogar bei einer Temperatur von nur 50° F. Deswegen wurde bei Versuch 56 und 70, als die Temperatur wieder auf 50° F. gesunken war, Sorge getragen, das Laboratorium permanent auf 70° F. zu erhalten. Diese scheinbar hohe Zimmerwärme wurde dadurch bedingt, dass dies die vorherrschende Temperatur gewesen war, als ich früher die Dos. min. let. vom Morphin bestimmt hatte. Und auch während ich mit den Versuchen dieser Serie beschäftigt war, war dies die Durchschnittstemperatur.

Genauere Beobachtungen, besonders während ich mit Serie III beschäftigt war, hatten in mir die Ueberzeugung befestigt, dass Ratten, denen man eine grosse Morphin- und eine kleine Atropindose gegeben hatte, sich äusserst empfindlich gegen die Aussentemperatur zeigten. Das Steigen oder Fallen derselben äusserte sich ganz sp cifisch in den Krankheitserscheinungen. Ich folgerte daraus, dass unter günstigen Temperaturverhältnissen sich vielleicht die Begrenzung der antagonistisch wirkenden Dosen sowohl nach der minimalen wie auch nach der maximalen Seite besonders aber nach der letzteren weiter hinausschieben lasse. Da aber Versuche 56 und 70 die früher erzielten Resultate bestätigten, sah ich mich in dieser Voraussetzung getäuscht.

III. Versuchsreihe.

Die Versuche dieser Serie wurden mit 100 mgr. Morphintartrat, d. h. mit der doppelten Dos. min. let. von Morphin C angestellt. Die grössere Uebereinstimmung in den Resultaten dieser Serie, im Vergleich zu dem Schwanken der Resultate früherer Serien, mag wohl der grösseren



Sorgfalt zuzuschreiben sein, die angewendet wurde, um die Ratten in einer gleichmässig hohen Zimmertemperatur zu halten. Die Grenze der antagonistisch wirkenden Dosen wird hier eine noch engere, da sie in dieser Serie nur die Atropindosen von 1/4 mgr. bis 1 mgr. umfasst. Dafür war aber innerhalb dieser Grenze die letal antagonistische Wirkung eine um so klarer ins Auge fallende.

Wo Genesung erzielt wurde, trat sie im Ganzen schneller als bei den vorangehenden Serien ein, was jedenfalls der gleichmässig hohen Temperatur zuzuschreiben ist. Beachtenswert ist die scharfe Grenze zwischen antagonistisch und nicht antagonistisch wirkenden Dosen. Ueberschreitet man die Grenze auch nur um ein 1/20 mgr. nach oben oder nach unten, so wird der bis dahin letale Antagonismus aufgehoben. Auch zeigen die Resultate dleser Serie, dass sich eigentlich gar kein Uebergang von noch wirkenden zu nicht mehr wirkenden antidotarischen Atropindosen findet; so starben z. B. die Ratten von Versuch 74 und 75 noch vor Verlauf von 20 Stunden nach der Injection, und Ratte 76 war scheinbar schon nach 18 Stunden, abgesehen davon, dass sie noch nicht wieder frass, ganz gesund. Nach 48 Stunden frass sie auch wieder ordentlich.

SERIE III, *mit der doppelten Dos. min. let. von Morphintartrat.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
71	130	0,1125	0,0865	130	100	+ nach 2 1/2 St.
72	305	0,3	0,1	305	»	+ nach 6; vor 21 St.
73	190	0,275	0,144	190	»	+ nach 5 Std.
74	170	0,35	0,2	170	»	+ nach 4; vor 20 St
75 (*)	185	0,37	0,2	185	»	+ » 6; » 20 »
76	156	0,4	0,25	156	»	o vor 24 St.
77 (*)	160	0,5	0,3125	160	»	o nach 3—4 Tagen.
78	182	0,9	0,5	182	»	o vor 24 St.
79	150	1,0	0,66	150	»	o zwischen 48 u. 70 St.
80	178	1,25	0,7	178	»	o » 28 u. 48 St.
81	200	1,5	0,75	200	»	o » 28 u. 48 St.
82 (*)	200	1,5	0,75	200	»	+ vor 3 1/2 Tag.
83	190	1,5	0,8	190	»	o vor 24 St.
84 (*)	190	1,5	0,8	190	»	+ vor 13 St.
85	213	2,13	1,0	213	»	o am 3. Tage.
86	212	2,125	1,02	212	»	+ nach 13 1/4 St.
87	200	3,0	1,5	200	»	+ » 13 St.

(*) Bei diesen Versuchen war die Zimmertemperatur eine schwankende. No 75 = 75—70°F., No 77 = 63°F., No 82 = 63°F., No 84 = 52°F.

Eine Wiederholung dieses Versuches schien mir zwecklos, da er zweifellos wie No 82 und 84 mit dem Exitus letalis geendet hätte.

Die Erfahrungen, die ich in Bezug auf den Einfluss der Temperatur

während der Bestimmung der Dos. min. let. von Morphintartrat C gemacht hatte, und auch die bei den Versuchen der II., III. und IV. Serie, wo es mir gelang, die Ratten bei gleichmässiger Wärme zu halten, während bei anderen Versuchen die Höhe der Temperatur vom Zufall abhing, und von einem Tage zum anderen schwankte, besonders aber während der Nacht oft stark fiel, (die Temperatur hatte zwischen 50° und 60° F. geschwankt, war auch auf 70° und sogar auf 76° F. gestiegen), diese Erfahrungen veranlassten mich bei Versuch 70 und 71 den Einfluss der Temperatur besonders genau zu beobachten. Die Höhe der Temperatur erwies sich als von grossem Einfluss auf den Verlauf der Vergiftung, auf Tod oder Wiederherstellung der Versuchsthiere. Wie aus Versuch 75, 77, 82, 83 hervorgeht, ist ihr Einfluss auf grosse Atropingaben stärker als auf kleine. Es zeigte sich, dass von dem Zeitpunkte ab, wo die Injection statt gefunden hatte, das gesammte Krankheitsbild, das Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen, der Character und die Dauer derselben von der Höhe der Temperatur beinflusst wurden.

Am evidentesten zeigte sich der Einfluss der Temperatur bei den Versuchen zur Feststellung der Dos. min. let., sowie bei den antagonistischen Versuchen bezüglich der tetanischen Anfälle. Dieselben traten bei niedriger Temperatur eher und stärker auf und führten durch ihre Heftigkeit fast immer den Tod herbei, der während eines solchen Anfalles oder in einer Pause zwischen zwei Anfällen erfolgte. Bei höherer Temperatur war die Form der Krämpfe nicht so ausgesprochen tetanisch, sondern es waren mehr locale Krämpfe; dafür war die gesteigerte Empfindlichkeit gegen Geräusche, Berührung, etc., ausgesprochener und hielt länger an. Dieser Zustand war ein Uebergangsstadium für später eintretende Betäubung. Auch die Erscheinungen unter denen die Thiere starben, wurden von der jeweiligen Temperatur beeinflusst. Während bei niederer Temperatur der Tod fast regelmässig während eines Krampfanfalles, oder durch Athmungshemmung in einer Pause zwischen zwei Anfällen eintrat, schliefen bei höheren Temperaturen die Thiere mehr ruhig ein, oft ohne sich nach der Injection überhaupt gerührt zu haben; anscheinend trat noch vor dem Sistiren der Herzthätigkeit Athmungsstillstand ein, obgleich der Pulsschlag dauernd schwächer geworden war. Ich habe keine directen Versuche gemacht, ob durch Sinkenlassen der Temperatur Krämpfe herbeigeführt, oder vice versa durch Erhöhen derselben Krampfanfälle coupirt werden können; doch schien es bei Versuch 91, als ob die Convulsionen durch eine Steigerung der Temperatur von 65° F. auf 72° F. sistirt worden wären.



IV. Versuchsreihe.

In dieser Serie wurde nur eine Ratte wiederhergestellt. Ich hatte die Morphingabe auf das 2 1/4 fache der Dos. min. let. von Morphintartrat C erhöht. Da mir nur noch eine beschränkte Anzahl von weissen Ratten zur Verfügung stand, habe ich die Versuche dieser Serie nicht noch bei niederen Temperaturen wiederholt. Allen Anzeichen nach würde Versuch 90 auch, wenn ich ihn bei niederer Temperatur wiederholt hätte, nicht mit Wiederherstellung abgeschlossen haben. Der Tod der Ratte 91 muss als ein Versehen betrachtet werden. Allem Anschein nach erholte sich das Thier; da sank des Nachts durch einen Zufall die Zimmertemperatur sehr beträchtlich. Post mortem wurde festgestellt, dass das Thier einen enorm erweiterten Magen hatte. Dies musste die Athmung sehr erschwert haben und es ist wahrscheinlich dass das Thier in Folge der Athmungsbehinderung eingegangen war.

SERIE IV, *mit 2 1/4 facher Dos. min. let. von Morphintartrat.*

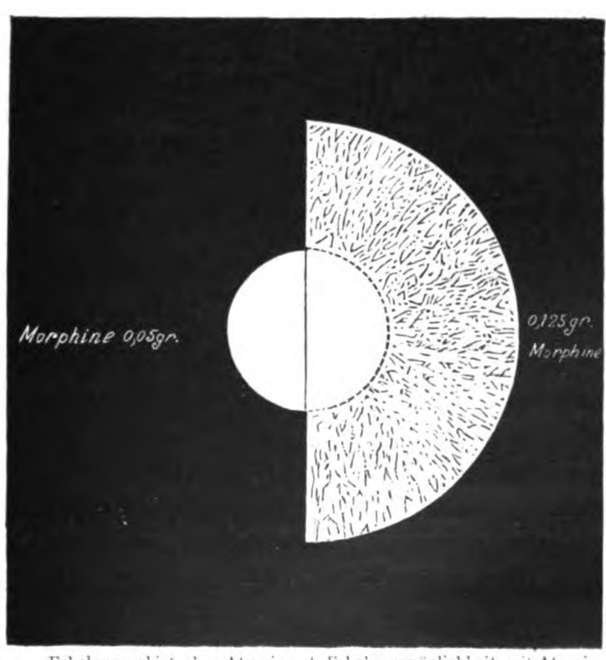
Nummer des Versuches	Gewicht des Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
88	210	0,2	0,1	236	112,5	† nach 4 St. 40 Min
89	200	0,6	0,3	225	»	† nach 5; vor 24 St.
90	150	0,5	0,333	169	»	o in 24—48 Std.
91	148	0,6	0,4	166	»	† nach 42 1/2 Std.
92	210	1,0	0,5	236	»	† nach 6 Std.

V. Versuchsreihe.

Die hierbei angewendete Morphindosis betrug 125 mgr., d. h. 2 1/2 mal so viel als die Dos. min. let. von Morphintartrat C. Versuch 93, 94, 95, 96 und 97 waren früher gemacht worden, ehe ich auf den Temperatureinfluss aufmerksam geworden war; aber sie fanden immerhin bei warmem Wetter statt. Versuch 98, 99, 100 und 101 machte ich bei gleich hoch gehaltener Temperatur. In der ganzen Serie ist keine Wiedergenesung zu verzeichnen. So weit ich beobachten konnte, äusserte sich die Wirkung des Atropinsulfat nicht einmal darin, dass es die Morphinwirkung irgendwie günstig beeinflusst hätte. Bei den Thieren, die ausser diesen enormen Morphingaben auch noch Atropin bekamen, zeigten sich keine tetanischen Krämpfe. Das Ausbleiben derselben ist jedoch nicht als Gegenwirkung der Atropingabe aufzufassen; denn bei Controlversuchen, wo nur diese hohe Morphindosis allein gegeben wurde, traten auch keine Krämpfe ein. Man muss das Ausbleiben derselben also lediglich der Intensität der Morphinwirkung zuschreiben.

SERIE V, *mit 2 facher Dos. min. let. von Morphintartrat.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
93	180	0,018	0,01	216	120	† vor 4 Stunden.
94	275	0,1875	0,05	344	125	† » 4 »
95	195	0,133	0,07	244	»	† » 4 »
96	178	0,183	0,1	222	»	† » 4 »
97	140	0,3	0,2	175	»	† » 4 »
98	200	0,5	0,25	250	»	† » 4 »
99	190	0,55	0,3	237	»	† » 4 »
100	185	0,65	0,35	231	»	† » 4 »
101	192	0,75	0,4	240	»	† » 4 »



Erholungsgebiet, ohne Atropin. | Erholungsmöglichkeit, mit Atropin.

Einfache Ueberblick des Antagonismus bei gleichzeitiger Einführung.

SERIE VI. *Zusammenwirkung von nicht tötlichen Dosis Atropin und Morphin.*

Nachdem die, des erfolgreichen Antagonismus fähige Maximumdosis Morphintartrat bestimmt war, wurde unsere Aufmerksamkeit der Forschung gewidmet, ob das Zusammenwirken von nicht tödlichen Dosen Atropin und nicht tötlichen Dosen Morphin, Phenomena derselben Art hervorruft, wie die durch Prof. FRASER beschriebenen ähnlichen Zusammenwirkungen von Atropin und Physostigmin. Zu diesem Zweck wurde

25 mgr. Morphintartrat, d. h. die halbe minimal tödliche Dosis gebraucht. Folgende Experimente wurden angestellt :

Nummer des Versuches	Gewicht des Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
102	140	70	50	35,0	25	? krank 7 Tage, tot 13ten Tag.
103	147	126	85	36,75	»	? krank 5 Tage, getötet 8 Tag.
104	150	135	90	37,5	»	+ innerhalb 24 Std.
105	150	135	90	37,5	»	+ » 24 »
106	205	205	100	51,25	»	+ bevor 24 Std.

Die Tiere der Versuche 102 und 103 waren nie ganz munter nach der Einspritzung, Das erstere war 7 Tage nach der Injektion sehr krank und starb am 13. Tag; aber der Tod kann auch dem grossen Geschwür an der Impfstelle zugeschrieben werden. Es war schwer zu sagen, wo die direkten Folgen der Atropin-Injektion endeten, wann die Krankheit durch das Geschwür verursacht wurde, oder ob das Tier durch langsame Resorption der eingeimpften Alkaloïden litt, was sehr wahrscheinlich war. Das Tier des Versuches 103 wurde am 8. Tage getötet. Die Ratte hatte sich zuerst ziemlich erholt. Am 8. Tage machte das vorbeschriebene, sich entwickelnde Geschwür es zur Menschenpflicht, sie zu töten. Bei den anderen Experimenten war der Tod die unmittelbare Folge des Zusammenwirkens nicht tödlicher Dosen Morphin und Atropin. Die halbe minimal tötliche Dosis Morphin zusammen mit der drittel minimal tötlichen Dosis Atropin wirkt tötlich.

SERIE VII und VIII. *Injektion von Atropin nach Morphin.*

Solche Versuche der Einführung von Atropin, nachdem Morphin Zeit hatte seine Wirkung auszuüben, sind von therapeutischer Bedeutung. Das Atropin war 30 Minuten nach Einführung des Morphins injiciert. Aus der Tabelle ersieht man, dass mit 1 1/2 tötlichen Dosen Morphin nur ein Tier durch Atropin dem Leben erhalten worden ist. Die beiden Tiere mit einfacher tödtlicher Dosis Morphin sind am Leben geblieben. Wenn die Menge Morphin, dessen tötliche Wirkung durch gleichzeitige Einwirkung von Atropin aufgehoben werden konnte, nur 2 1/4 einfach tödtliche Dosen war, so konnte die Reihenfolge der antagonistischen Dosen Atropin unter den jetzigen Versuchsbedingungen, nicht von grosser Ausdehnung sein.

SERIE VII. *Atropin 3o Min. nach tötliche Dosis Morphin eingeführt.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
107	275	0,835	0,3	140	50	o am 3ten Tag.
108	270	1,0	0,4	135	50	o » » »

SERIE VIII. *Atropin 3o Min. nach 1 1/2 tötliche Dosis Morphin eingeführt.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
109	222	0,3	0,14	189	85	+ in 5o Stunden.
110	300	0,9	0,3	255	»	+ in 43 »
111	155	0,8	0,5	132	»	o in 24—41 Std.
112	165	1,0	0,6	140	»	+ bevor 17 Std.
113	162	4,0	2,5	138	»	+ bevor 47 Std.

Durch Unterbrechungen meiner Arbeiten, hatte sich keine Gelegenheit diese Versuche zu fördern geboten. Die Versuche zeigen jedoch, wie sehr ein Zeitraum von einer halben Stunde, während welcher das Atropin seine Wirkung ausüben kann, die Grenzen des tötlichen Antagonismus verengert; sie beweisen auch, dass ein Zeitraum nicht durch eine Vergrösserung der Dosis Atropin aufgewogen werden kann, denn die Grenzen in der Tabelle zeigen, dass, anstatt dass die Ausdehnung des Antagonismus dieselbe bleibt, selbstverständlich mit gleichwertiger Erhöhung des Minimums und Maximums der Dosen Atropin (d. h. die ganze Reihenfolge der antagonistischen Dosen die Scala der Atropindosen einfach hinaufgeschoben) in diesem Falle wie mit gleichzeitiger Einführung des Atropin und Morphin eine bemerkenswerte beiderseitige Verengerung der Scala eintritt. Dies stimmt überein mit den Phenomena, welche bei einfacher Erhöhung der Dosen Morphin und gleichzeitiger Einführung des Atropin vorkommen. Das Minimum ist im Stande zu steigen. Dieselben Gründe, welche eine Erhöhung des Maximums verhindern, wenn die Dosis Morphin gesteigert ist, wirken auch, wenn die Dosis Morphin durch längere Zeit ihre Wirkung ausübt und daher ist die Maximumgrenze des Antagonismus auf Weiteres vermindert. Durch Ausdehnung der Zeit der Einführung des Morphin und des Atropin würde sich die minimumantagonistische Dosis Atropin theoretisch erhöhen, bis der Zeitraum eine Dosis Atropin erfordert, gleichwertig des durch

gleichzeitig injicierte Dosen Atropin und Morphin erhaltenen Maximums der Dosis Atropin. Praktisch aber wird dies durch die lang dauernde Wirkung des Morphin verhindert, welche bei der Maximumgrenze eine Verminderung des Atropin erfordert. Ohne dass weitere Versuche in der Nähe des Versuches 111 gemacht werden, ist es kaum möglich zu sagen, dass die Ausdehnung des Antagonismus auf ein oder zwei Zehntel Milligramm Atropin beschränkt war, weil das Morphin eine halbe Stunde lang seine Wirkung ausgeübt hatte.

SERIE IX. *Atropin 30 Min. vor einfach tötlicher Dosis Morphin eingeführt.*

Nummer des Versuches	Gewicht der Ratte in gr.	ATROPINSULFATDOSIS in mgr.		MORPHINTARTRATDOSIS in mgr.		RESULTAT
		Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	Wirkliche Dosis	Dosis pro 100 gr. Ratte	
114	200	0,101	0,05	90,9	45	+ zwisch 30 u. 40 St.
115	185	0,138	0,075	83,25	»	o innerhalb 48 Std.
116	217	0,108	0,5	97,65	»	o zwisch. 47 u. 72 St.
117	207	15.525	7,241	93,75	»	o » » » »
118	298	22,5	7,5	135,0	»	o » 4. u. 5. Tag
119	250	27,0	10,0	112,5	»	+ » 27 u. 28 St.
120	185	20,0	10,82	83,25	»	o am 2ten Tag.
121	159	23,85	15,0	71,55	»	+ innerhalb 24 Std.
122	245	49,0	20,0	110,25	»	+ » 22 »
123	157	39,25	25,0	70,65	»	+ » 72 »
124	231	69,3	30,0	103,95	»	+ zwisch. 3. u. 4. Tag
125	152	45,6	30,0	68,4	»	+ in 4 Stunden.

In dieser Versuchsreihe sind die ersten Orientierungsversuche enthalten. Das Atropin wurde eine halbe Stunde vor dem Morphin injiciert.

In dieser ersten Reihe waren die Resultate etwas unregelmässig, vermutlich durch Ungeschicklichkeit bei der Ausführung der subcutanen Injection, welche durch die Dünne der Rattenhaut und ihre Unruhe zuerst nicht mit Sicherheit erreicht werden konnte.

DIE ART UND WEISE DER VERÄNDERUNG DER MORPHINWIRKUNG DURCH ATROPIN.

Es wäre schwer, oder sogar unmöglich für irgend einen Beobachter weisser Ratten, bei welchen die tötliche Wirkung von Morphin durch die Einwirkung des Atropin verändert wurde, welcher nicht wusste, dass die Zusammensetzung diejenige von Morphin und Atropin ist, diese Erscheinung als solche zu erkennen. Dass allgemein dargestellte Bild lässt weder Morphin noch Atropin erkennen; aber da man die Ursache kennt, ist man vielleicht schnell geneigt, die Wirkungen zweier individuell wirkender Alkaloide anzuerkennen. Im allgemeinen schien die Hinzufügung kleiner

Dosen Atropin zu Morphin folgende Modificationen in der Wirkung des letzteren zu erzeugen. Die sofort auftretenden soporösen Zustände wurden verzögert, dadurch, dass die Ratten mehr wie gewöhnlich willkürlicher Bewegung fähig waren, und diese Fähigkeit machte sich, je grösser die Dose Atropinsulfat, desto mehr bemerkbar. Der soporöse Zustand selbst war weniger ausgeprägt, denn die Ratten erholten sich öfter und schneller als sonst wenn sie auf den Rücken gelegt wurden und zeigten gewöhnlich während der ersten fünf oder sechs Stunden eine viel grössere Erregbarkeit für Geräusch und Berührung; für diese beiden war auch eine längere Periode Uebererregbarkeit oft vorhanden. Was die Motor-Phenomena anbetrifft, trat das Stadium der tonischen Contracturen früher ein, und mittels grösserer Dosen Atropin ward sein Auftreten durch Ausstrecken der Glieder, selbst der Zehen markiert; die Ratte erhob sich mit rundem Rücken auf den völlig starren Gliedern und Zehen, die Nase zum Boden gesenkt und bot so eine sonderbare charakteristische Stellung einer Schildkröte. Dies war nur vorübergehend und wich einer Erstarrung der Glieder, die nicht ganz so scharf, aber wenig von einer durch Morphin erzeugten, unterschieden war. Die für Morphin so charakteristische Stellung (Hinterbeinchen nach hinten gedehnt, der Körper vorgestossen, zur selben Zeit der Steiss und das untere Ende der Wirbelsäule zurückgebogen) kam nicht zum Ausdruck. Durch Morphin allein würde ein tonisches Opisthotonus eintreten, dagegen erzeugt Morphin mit Atropin ein tonisches Emprosthotonus. Durch kleine Dosen Atropin wurden die localen Zuckungen sicherlich verzögert : anstatt innerhalb ein und einer halben Stunde zu erscheinen, traten sie nicht vor drei, sechs oder mehr Stunden oder gar nicht ein. Wenn die Dosen Atropin grösser waren, erschien leichtes Zittern, bei noch gesteigerten Mengen wurde dies auch aufgehoben. Das Eintreten convulsivischer Zuckungen wurde hinausgeschoben, erreichte dann einen weniger hohen Grad und wurde schliesslich ebenfalls aufgehoben d. h. Atropin hob den Morphintetanus vollständig auf. Es sei nebenbei bemerkt, dass LENHARTZ(1) aus gemeinschaftlich mit BOEHM angestellten Versuchen schloss, dass die Herabsetzung des Blutdruckes bei Morphinvergiftung eine völlig unbedeutende Rolle spielt, dass die Respirationsstörungen nie den Grad erreichen, dass der Tod in Folge derselben eintritt, dass vielmehr constant ein mehr oder weniger langes tetanisches Stadium beobachtet wird, und der Exitus letalis erst die Folge zahlreicher convulsiver und tetanischer Anfälle ist. Nicht die Herabsetzung

(1) Deutsche Med. Wochenschr., 1886, S. 703 u. 712. Vergl. auch loc. cit.



des Blutdruckes, nicht die Respirationsstörungen, sondern die durch die schweren Tetanusfälle bewirkte centrale Erschöpfung wird als Causa mortis erkannt. Danach war schon a priori kaum abzusehen, wie das Morphin hier helfen sollte.

LENHARTZ machte seine Versuche mit Hunden und unterstützt die Annahme des Nichtvorhandenseins des Antagonismus durch seine experimentelle und klinische Erfahrung. Seine Arbeiten sind vielleicht bis jetzt die besten gegen BINZ veröffentlichten; aber seine Zweifel über die Fähigkeit des Atropin den Morphintetanus zu entkräften, erweisen sich auch durch diese Experimente als unbegründet, doch spielt die Herabsetzung des Kreislaufes und der Athmung, nach meiner Beobachtung keine so kleine Rolle. Ganz abgesehen von der Frage des Bestehens eines Antagonismus, haben LOEWY(1) und WOOD und CERNA(2) bewiesen, dass Morphin eine ganz specielle Stellung einnimmt unter den Mitteln, die herabsetzend auf das Athemcentrum wirken.

Was das Auge anbetrifft, war wenig Unterschied zwischen Morphin ohne und mit Atropin, ausser der beständigen, augenblicklichen, vollen Erweiterung der Pupille; dies ein Zeichen der Macht einer kleinen Dosis Atropin über die Wirkung von Morphin. Seine Kraft äusserte sich auch durch die andauerndere Wirkung. Auf das Heraustreten des Augapfels, Lacrymation und auf das Verschwinden des Reflexes der Conjunctiva u. s. w. hatte es keinen Einfluss.

Es ist schwierig bei den weissen Ratten das Herz und die Athmungs-Phenomena zu erkennen. Mit Sorgfalt kann man beobachten, dass das Atropin eine günstige Wirkung auf das mit Morphin vergiftete Herz ausübt.

Die Athemzüge wurden durch Einführung von Atropin beschleunigt, aber die Unregelmässigkeit und Oberflächlichkeit wurde nicht aufgehoben; auch war eine Aehnlichkeit mit Cheyne-Stokes-Typus vorhanden. Nach der ersten Beschleunigung findet eine Verlangsamung statt.

Die Hinzusetzung von Atropin hat einen bedeutend günstigen Einfluss auf die Athmung, vide die Experimente 77, 78, 79, 80, 82, 83, 85. Es war gleichgiltig, ob die Dose Atropin zu klein oder zu gross war; in beiden Fällen hörte die Atmung zuerst auf.

Verstopfung kam nur 24 Stunden lang vor, manchmal dauerte sie nicht so lange. Auch innerhalb 24 Stunden wurde die Blase entleert, ohne dass

---

(1) Pflüger's Arch. Bd. XLVII, S. 607, 1890.

(2) Journ. of Physiol., Cambridge. Suppl., 1892.



Blut im Harn erschien, d. h. die durch Morphin bedingte Blasenlähmung wurde durch Atropin aufgehoben.

Atropin und Morphin in irgend einem Verhältnis zusammen eingeführt, üben keinen gleichen Effekt aus und vernichten nicht ihre Wirkung gegenseitig. Die Vorgänge müssen sehr compliziert sein. Wie schon einmal bemerkt, bietet das Zusammenwirken der beiden Alkaloide ein vollständig neues Bild, welches man ohne frühere Erfahrung kaum, vielleicht garnicht als die Wirkung des durch Atropin veränderten Morphin erkennen könnte. Was überrascht, ist die aussergewöhnliche Kleinheit der Mengen Atropin, welche so gründlich die Folgen der Einführung des Morphin verändern. Diese Kleinheit der Dose Atropin stimmt überein mit der bekannten Thatsache, dass bei isolierten Organen, z. B. Herz, die antagonistische Wirkung am deutlichsten durch Dosen eines erregenden Giftes hervorgerufen wird, welches allein wirkungslos wäre. Der Antagonismus ist kein vollständiger.

Zusammenfassung.

Es ist bewiesen worden, dass bei weissen Ratten eingeführtes Atropinsulfat in überraschend kleinen Dosen, gleichzeitig vor und nach sicher tötlichen Dosen Morphintartrat, im Stande war, Tiere am Leben zu erhalten, welche unter anderen Umständen sicher gestorben wären. Die Tafel, welche hier beigefügt ist, ist nach der Methode Prof. Fraser's hergestellt, und zeigt klar die Erscheinungen des Antagonismus, wie sie in den Experimenten über die beiden gleichzeitig eingeführten Alkaloide zum Ausdruck kommen.

Die Dosen Atropin steigen von links nach rechts. Die rote horizontale Linie bedeutet die einfach tötliche Dosis Morphintartrat, die Parallellinien zeigen Zu- oder Abnahme durch ein Halb einer einfach tötlichen Dosis. Der Raum unter der Linie der einfach tötlichen Dosis erweitert sich nach rechts bis zu grosser Ausdehnung, aber des beschränkten Raumes halber können die hier gemachten Versuche nicht gebracht werden. Die Versuche, bei welchen sich die Tiere erholten, sind mit Punkten, die, bei welchen der Tod eintrat, mit Kreuzen bezeichnet. Die Linie *a, b, c,* teilt den Raum in erfolgreichen (rot) und nicht erfolgreichen (blau) Antagonismus. Der Purpur gefärbte Zwischenraum zeigt den Teil der Erholungsmöglichkeit, innerhalb welchem erfolgreicher Antagonismus sehr abhängig von einer angemessenen, gleichmässigen Temperatur ist, ohne welche die Erholung zweifelhaft oder unmöglich ist. Der Einfluss der Temperatur wurde am meisten bei grossen Dosen Morphin bemerkt. Die ganz allmähliche



Tafel der Zahlenverhältnissen der Dosen bei gleichzeitiger Einführung.

TAFEL I.

Atrop. Atrop.

Serie I. 1 einfache tödliche Dosis Morphin erfordert ein *Minimum* von 0,025 mgr. und konnte nicht mehr vertragen, wie ein *Maximum* von 7,5 mgr
» II. 1 1/2 » » » » erfordert » » » 0,070 mgr. » » » » » » » » 4,5 mgr.
» III. 2 » » » » » » » » 0,250 mgr. » » » » » » » » 1,0 mgr.

oder wenn dies in Equivalenten für jede halbe einfache tödliche Dosis Morphin ausgedrückt wird :

TAFEL II.

Atrop. Atrop.

Serie I. Die Hälfte einer einfachen tödlichen Dosis erfordert ein *Minimum* von 0,0125 mgr. und konnte nicht mehr vertragen, wie ein *Maxim*. v. 3,75 mgr.
» II. » » » » » » » » 0,0233 mgr. » » » » » » 1,5 mgr.
» III. » » » » » » » » 0,0625 mgr. » » » » » » 0,25 mgr.

Die Zahlen in der Reihe der Minimumdosen haben eine Beziehung und diejenigen der Maximumdosen haben ebenfalls eine Verwandtschaft, die folgendermassen ausgedrückt werden kann :

TAFEL III.

Serie I. Das Minimum kann ausgedrückt werden durch **1** das Maximum durch **16** oder besser durch **1**.
» II. » » » » » » **2** » » » **4** » » » **1/4**.
» III. » » » » » » **4** » » » **1** » » » **1/16**

Senkung der Linie *b—c* unter dem Horizont der einfach tötlichen Dosis, ist zu beobachten.

Was die Beziehungen zwischen Atropin und Morphin bei gleichzeitiger Einführung betrifft, so erscheint eine Verwandtschaft zwischen dem Steigern der tötlichen Dosis Morphin und der daher als notwendig erwiesenen Zu- und Abnahme bei den Minimum- und Maximumdosen, welche den Antagonismus begrenzen. Selbstverständlich hat die notwendige Zunahme des Minimums eine bestimmte Beziehung zu der erforderlichen Abnahme beim Maximum, und daher weiter müssen die Minima und Maxima verschiedener Serien unter einander bestimmte Beziehungen haben. Wenn man einen näheren Einblick in diese verwandten Beziehungen gewinnen kann, kommt man einen Schritt weiter in dem Verständnis der Vorgänge, welche eine Rolle bei dem Antagonismus spielen, auch der Natur der Beziehungen zwischen Alkaloiden und den Zellen, auf welche diese eine Wirkung ausüben.

In Worten ausgedrückt, bedeutet dies, dass eine halbe, einfache tötliche Dosis in Serie II, zwei Mal so viel, in Serie III vier Mal so viel Atropin erfordert als eine halbe einfache tötliche Dosis in Serie I. Eine halbe einfache tötliche Dosis in Serie II kann nur ein Viertel, in Serie III nur ein Sechzehntel der Atropinmenge vertragen wie eine halbe tötliche Dosis in Serie I. Es ist zu verstehen, dass eine halbe, einfache tötliche Dosis, nicht nur tötlich, sondern mit erhöhter Giftigkeit wirkt, wenn sie einer schon tötlichen Dosis zugefügt wird. Die oben stehenden Zahlen zeigen, dass in Serie II, wenn man als Maass der Morphingiftigkeit die equivalente Menge Atropin wählen darf, die Giftigkeit jeder halben einfachen tötlichen Dosis gleich der einer allein gegebenen einfachen tötlichen Dosis geworden ist, d. h. die tötliche Wirkung ist verdoppelt und in Serie III vervierfacht. Man hatte erwartet, dass die Zahlen gleicherweise an der Maximumgrenze verdoppelt und vervierfacht wären; aber, anstatt verdoppelt, werden sie auf ein viertel, und anstatt vervierfacht auf ein sechzehntel vermindert. Dies ist jedoch kein Widerspruch, sondern wirklich die Folge der giftigen Wirkung des Morphin, welche verdoppelt und vervierfacht ist; die Vorgänge an der Maximumgrenze zwischen den Zellen und dem Atropin und Morphin, welche zum Tode führen, müssen im selben Verhältnis verstärkt werden. Mit dem Steigen der tötlichen Wirkung des Morphin steigt auch die Wirkung des Atropin. Beide Alkaloide machen daher Anspruch auf das Erholungsgebiet, (s. Tafel) hauptsächlich von der Maximumseite. Infolgedessen erreicht die Menge Morphin einen Höhepunkt, wo theoretisch ein erfolgreicher Antagonismus

mehr Atropin, und die Beziehungen zwischen der Menge Morphin und der Maximummenge Atropin, weniger Atropin erfordern, ein Gleichgewicht ist nicht länger möglich, noch ein tötlicher Antagonismus. Es muss einen Gipfelpunkt in dem Erholungsgebiet geben, wo die Dose Atropin, die gerade ausreicht, um Morphin zu antagonisieren, nicht weit entfernt von derjenigen Dosis Atropin ist, die gerade zu viel sein würde. Sobald als die Menge Atropin, die für den erfolgreichen Antagonismus der Morphinmenge erfordert wird, so gross geworden ist, dass sie nicht mit den vorher gegebenen Bedingungen in Uebereinstimmung ist, so hört die Menge Morphin auf, des Antagonismus fähig zu sein.

Zum Beispiel : Um nach den oben gegebenen Zahlen und Principien die Wirkung 2 1/2 fach tötlicher Dosen Morphin aufzuheben, würde mindestens 0,2 mgr. Atropin (d. h. 16 mal 0,0125 mgr. = gleich dem Atropinwert einer halben tötlichen Dosis Morphin in Serie I) notwendig für jede enthaltene, halbe einfach tötliche Dosis sein; diese Menge Morphin erlaubt aber an der Maximalgrenze für jede halbe einfach tötliche Dosis nicht mehr als 0,015 mgr. Antagonismus ist daher unmöglich, und die des Antagonismus fähige Menge Morphin muss niedriger sein. Nach vielen Mühen glückte es bei den Versuchen die Wirkung von 2 1/4 fachen tötlichen Dosen Morphin aufzuheben. Die Menge Morphin war 0,333 mgr. Mit Rücksicht auf die unvermeidlichen Irrtümer, muss es annerkant werden, dass die des Antagonismus fähige Maximummenge Morphin und die theoretisch ebenfalls grösste antagonistische Menge Atropin mit ziemlicher Genauigkeit durch diese einzige Erholung unter 14 Versuchen, mit einer grösser als 2 tötliche Dosen Morphin, bezeichnet werden kann. Es ist jetzt nicht ratsam zu versuchen, die Bedingungen, wo nicht tötliche Dosen Morphin und Atropin zusammen eingeführt tötlich wirken, in Uebereinstimmung in dasselbe Zahlenverhältnis zu bringen, bis weitere Versuche in diesem ausgedehnten Gebiet gemacht sind.

Es ist nicht notwendig, sich in irgend eine Discussion über chemischen und physiologischen Antagonismus einzulassen. Man braucht nur hier zu bemerken, dass ausser allen anderen Betrachtungen, die numerischen Beziehungen zwischen den Dosen Atropin und Morphin vollständig beweisen, dass die Vorgänge zwischen Atropin und Morphin keine chemischen sind. Es giebt nicht den geringsten Beweis für die Annahme, dass solche antagonistische Wirkungen, chemische sind. Die Thatsachen sind alle dagegen, dass die fundamentalen chemischen Gesetze irgend welchen Teil bei der Erzeugung des Antagonismus spielen, ausgenommen in so weit als die chemischen Affinitäten von Atropin und

Morphin die Verhältnisse controllieren, unter welchen diese sich mit den Zellen verbinden, wenn sie nebeneinander wirken, oder, wobei Verbindungen einer Zelle oder Zellengruppe mit dem einen, Verbindungen mit dem anderen ausschliessen oder verändern. Die Zunahme der Dosis Morphin ruft keine ebensolche angemessene Vergrösserung aller antagonisierenden Dosen Atropin, mit demselben Verhältnis zwischen der minimalen und maximalen antagonisierenden Dosis Atropin hervor, sodass mit einem Zirkel die Reihe bei jedem Steigen des Morphin, von gleicher Ausdehnung (nur die Scala der Atropindosen hinaufgeschoben), bestimmt werden könnte. Die Reaction ist eine physiologische, wobei die Wirkungen von Morphin und Atropin beiderseitig modificiert werden, man kann nicht sagen, vernichtet werden, denn Dosen Atropin und Morphin, welche zusammen gegeben, physiologisch neutral in den Körpern bleiben, existieren nicht.

Die Resulate dieser Untersuchungen unterstützen in hervorragender Weise die Wahrheit der Erklärung, welche Prof. FRASER über die Grenzen, welche diese Art tötlichen Antagonismus charakterisieren, gegeben hat. Wenn die beiden Alkaloide nebeneinander wirken, so ist das Gleichgewicht, welches zum Leben notwendig ist, nur innerhalb bestimmter Grenzen der beiden hergestellt, d. h. das des Antagonismus fähige Multiplum der einfach tötlichen Dosis ist beschränkt und die Mengen des antagonisierenden Agens ebenso.

Die Ursachen, welche diese Beschränkungen bedingen, erhellen durch eine Betrachtung der Wirkung beider Arzneimittel, wenn sie allein und nebeneinander wirken. Die Versuche haben klargelegt, dass einige der Erscheinungen von Morphin und Atropin als beiderseitig antagonistisch angesehen werden müssen; davon gaben Zeugnis z. B. Aufhebung des Tetanus, der Blasenlähmung, weiter, der Effect auf Atmung und Herz u. s. w. Einige der augenscheinlichen Wirkungen waren ähnlicher Natur, z. B. Hervorrufung tonischer und clonischer Contracturen, Hervortreten des Augapfels u. s. w., bei welchen die ähnlichen Resultate einen anderen Mechanismus gehabt haben können. Kein Zweifel herrscht, dass beide Alkaloide Wirkungen verschiedener Natur besitzen, welche jedoch keine beiderseitig antagonistische Wirkungen sind. Jedes Alkaloid hat eine Anzahl verschiedener Wirkungen; die Beschränkung des Antagonismus wird durch folgende Gründe bedingt. Wenn sie zusammen, in genügender Menge eingeführt werden, so hat jedes Wirkungen, welche nicht antagonisiert bleiben, und infolgedessen die Summe dieser Wirkungen den Tod verursachen kann, die Aufhebung anderer Effecte nicht zu zählen.

Die ähnlichen Wirkungen können durch Summierung auch den Tod verursachen. Bei Einführung einer grossen Dosis des einen und einer kleinen, erfolgreich antagonisierenden Dosis des anderen, kann es sein, dass ähnliche Wirkungen nicht von Wichtigkeit sind, aber sie können wichtig werden, wenn die grosse Dosis des einen viel grösser und die Dosis des Antidots auch erhöht wird; darum wird das Resultat einer Dosis, die nicht viel grösser als die einfache tötliche Dosis ist, durch eine kleine Menge des Antidots aufgehoben, jedoch wird eine viel grössere Menge des Giftes nicht durch eine entsprechend grössere Dosis des Antidots antagonisiert, weil die Verstärkung ähnlicher Wirkungen tötet, d. h. wenn man andere Momente nicht in Betracht zieht. Die Wirkungen, welche sich selbst beiderseitig aufheben, sind wahrscheinlich antogonistisch in verschiedenem Grade der Vollkommenheit und gewisse Verhältnisse bei beiden Alkaloiden würden eine solche Unvollständigkeit des Antagonismus verursachen, dass der Tod eintritt, ohne dass nicht-antagonisierende oder ähnliche Wirkungen eine erhebliche Rolle spielen. Diese Betrachtungen geben eine genügende Erklärung, warum erfolgreicher Antagonismus von Dosen Atropin gegen die tötliche Wirkung von Morphin nur innerhalb bestimmter Grenzen der Dosen Atropin und Morphin stattfindet. Die Thatsache, dass die Einführung von nicht tötlichen Dosen, tötlich wirken kann, ist auch eine Folge der Existenz von Wirkungen, welche nicht gegenseitig antagonistisch sind, oder welche nur innerhalb bestimmter Verhältnisse so wirken; denn sobald die Grenze der antagonistischen Wirkung übertreten ist, so wird eine Wirkung, die früher unter dem Einfluss des beiderseitigen Antagonismus gestanden hat, viel lebensgefährlicher werden. Die Summierung der Resultate ähnlicher Wirkungen wird auch bei der Einführung von nichttötlichen Dosen von Wichtigkeit sein. Man braucht nicht weiter zu erwähnen, wie das Vorhergesagte bei der Einführung nich tötlicher Dosen in Betracht kommt, z. B. wenn eine halbe tötliche Dosis Morphin neben einem Drittel der einfachen tötlichen Dosis Atropin wirkt. Es ist nicht notwendig, die Unhaltbarkeit der Annahme zu betonen, dass das Vorkommen des Todes bewirkt durch die Zusammenwirkung von Dosen, welche allein eingeführt, nicht tötlich wirken, der Thatsache widerspricht, dass noch kleinere Dosen der Antidote im stande sind die Wirkung von viel grösseren Dosen der Gifte aufzuheben. Es war beabsichtigt, das Gebiet über die Anzahl und Verschiedenheit der Wirkungen, welche bei 2 Alkaloiden beiderseitig antagonistisch, ähnlich und nicht antagonistisch sind, auszuarbeiten. Atropin und Morphin bieten sehr günstige Bedin-

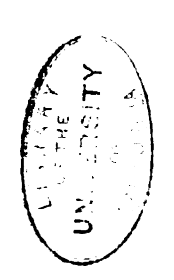
ung durch Atropin.

Nummer der Versuche	ATHMUNG pro 10 Secunden (Normal 13—15 pro 10 Sec.)	AUGEN	AUSGANG
71	Beschleunigung : 97 in 25 m., 88 in 1 h.	In allen Fällen sofortige volle Erweiterung und Unbeweglichkeit der Pupille; Hervortreten des Augapfels, Verlust des Reflex der Conjunctiva, der Empfindlichkeit des Augenlid; Lacrymation.	+
72	Beschleunigung von 64 bis 86 in 6 m., 92 in 1 h., 92 in 1 h. 25', 90 in 2 h. 45'.		+
73	Beschleunigung von 67 bis 88 in 3', 90 in 1 h. 5 Herzschläge, fühlbar nach Athmungsstillstand.		+
74	Beschleunigung. (Keine Beobachtungen gemacht um die Ratte in vollständiger Ruhe zu lassen).		+
75	Beschleunigung von 68 bis 110 in 10', 97 in 1 h. 35', 80 in 2 h. 20', 80 in 3 h. 25', 72 in 6 h.		+
76	Beschleunigung von 71 bis 110 in 1 h. 17', 80 in 17 h.		o
77	Beschleunigung von 68 bis 80 in 5', 100 in 15', 80 in 30', 80 in 50', 80 in 1 h. 35', 78 in 2 h. 15', 77 in 2 h. 50', 73 in 4 h. 30', 78 in 5 h. 20', 80 in 6 h. 10', 83 in 20 h.		o
78	Beschleunigung von 67 bis 108 in 2', 104 in 35', 100 in 3 h. 25', 92 in 4 h. 37', 63 kräftig und regelmässig in 6 h., 82 in 20 h., 71 in 44 h.		o
79	Beschleunigung von 65 bis 104 in 21 ', 70 in 51', 74 in 2 h., 95 in 3 h. 25', 80 in 4 h. 20', 100 in 21 h.		o
80	Beschleunigung von 71 bis 100 in 1 h. 17', 80 in 18 h.		o
82	Beschleunigung von 68 bis 84 in 3', 100 in 12', 84 in 23',, 72 in 48', 76 in 48', 76 in 2 h. 10', 80 in 18 h. 30', 80 in 25 h. 30'.		+
83	Beschleunigung. (Keine Beobachtungen gemacht, um das Thier in vollständige Ruhe zu lassen).		o
85	Beschleunigung. (Keine Beobachtungen gemacht wie in 83).		o

sto bestimmter war.
sser die Reflexerregbarkeit.

treckten Gliedern und *Zehen* mit sehr gekrümmten Rücken in

statt in 2 h., in 5 oder 6 h. noch nicht innerhalb 6—7 Stunden



gungen für die Untersuchung, welche im pharmakologischen Institut in Berlin angefangen wurde.

Eine grosse Anzahl Versuche wurde an Fröschen angestellt, aber als man in der Sache besser orientiert war, musste sie wegen anderer Arbeiten unterbrochen werden. Unter der Voraussetzung, dass man durch genauere Untersuchungen der Phenomena des Zusammenwirkens der zwei Alkaloide vielleicht einen tieferen Einblick in die Natur oder Art und Weise ihrer Wirkungen erreicht wurde, war selbstverständlich die erste Absicht, die genauen numerischen Verhältnisse der Grenzen zwischen Erholung und Tod festzustellen.

Das Bestehen des Daseins von beiderseitig antagonistischen, ähnlichen und nicht antagonistischen Wirkungen ist auch der Grund, warum beim Zusammenwirken, Erscheinungen scheinbar eines neuen Körpers vorkommen. Der Grad und die Natur des Antagonismus, welcher z. B. durch kleinere und grössere Dosen Atropin verursacht wird, bedingen neue Combinationen von Wirkungen und rufen daher ganz neue Erscheinungen hervor, wie sie in der Zusammenfassung einiger der Antagonismusversuche, gegeben sind. Ein besonders merkwürdiges neues Phenomen war wie schon erwähnt, die « schildkrötenähnliche Stellung ». Wie schon bemerkt, wäre es schwer die allgemeinen Erscheinungen als durch die Zusammenwirkung des Morphin und Atropin erzeugt, zu erkennen.

Die Thatsachen und die aus den Versuchen gezogenen Schlüsse bestätigen in äusserster Vollständigkeit die Thatsachen, die Prof. FRASER vor 30 Jahren erhalten hatte über den tötlichen Antagonismus, welchen Atropin gegen bewiesen tötliche Dosen Physostigmin ausübt. Durch die Umstände, unter welchen die Versuche ausgeführt wurden und durch die Unterbrechungen, bilden dieselben lange nicht solch ein ausführliches Studium des Antagonismus zwischen Atropin und Morphin, als dasjenige Prof. FRASER's über Atropin und Physostigmin.

Bei Atropin und Morphin ist die Reihenfolge der Dosen, die des Hinausschiebens der tötlichen Wirkung des Morphin fähig sind, von viel geringerer Ausdehnung wie bei Atropin und Physostigmin; und wo Physostigmin in Dosen, die 3 1/2 mal so gross wie die einfach tötliche Dosis sind, antagonisiert werden kann, da könnte die einfache tötliche Dosis Morphin 2 1/4 mal nur antagonisiert werden. In Anbetracht dieser Unterschiede könnten, wenn die Zahlen der Prof. FRASER'schen Experimente in der Art des metrischen Systems ausgearbeitet und eine Tafel, derjenigen ähnlich, die diese Worte begleitet, construiert werden würde,

folgende Punkte bemerkenswert sein : Die Ausdehnung des Erholungsgebiets, d. h. für die einfache tötliche Dosis des Physostigmin für Kaninchen, wird für 3 mal so gross befunden, wie die Ausdehnung des Erholungsgebiets für die einfache tötliche Dosis Morphin in weissen Ratten. Weiter war die einfach tötliche Dosis von Atropinsulphat für Kaninchen bei Prof. FRASER's Versuchen genau 1/3 derjenigen, welche jetzt als die einfach tötliche für Ratten festgestellt ist.

Die Frage tritt sofort auf, ob dies ein purer Zufall ist, oder ob das Erhöhungsgebiet des Antagonismus bei den gegenwärtigen Versuchen auf ein Drittel beschränkt war, weil die gebrauchten Versuchstiere ein Drittel empfindlicher für die Wirkung des Atropin waren?

In der Litteratur findet man oft die Behauptung, dass Morphin die tötliche Wirkung von Atropin aufhebt, aber nicht ungekehrt. Prof. FRASER erwähnt in seiner Arbeit über Atropin und Physostigmin garnicht die Wirkung des Physostigmin auf tötliche Dosen Atropin. Der selbstverständliche Schluss, den man aus dem Stillschweigen Prof. FRASER's zieht, ist, dass derselbe diese Sache nicht untersucht hatte, und daher seine Meinung nicht ausdrückte. Dieses Stillschweigen ist jedoch von anderen Seiten anders verstanden worden. So sagen ROSSBACH und FRÖLICH (ROSSBACH, Pharmakologische Untersuchungen, Würzburg, Bd, Seite 197). « Es geht aus der ganzen FRASER'schen Versuchsreihe, obwohl er selbst dieses Resultat nicht formuliert, hervor, dass eine tötliche Atropingabe durch gar keine Physostigmingabe hinsichtlich des tötlichen Ausganges paralysiert werden kann. Was wir also bei Untersuchung an einzelnen Organen gefunden und dahin formuliert hatten, dass kein doppelseitiger Antagonismus (wie plus und minus) zwischen Atropin und Physostigmin existiere, wird durch die FRASER'sche Untersuchung über die Lebensrettung nach Verabreichung beider Gifte bestätigt. Während in letzterem Punkt FRASER's und unsere Resultate durchaus mit einander übereinstimmen, zeigt FRASER durch eine ungemeine Menge von Versuchen, dass bis zur vervierfachten minimalletalen Physostigmindosis kleine Dosen Atropin das Leben erhalten konnten. » Weiter führen sie aus, dass, da sie keine so grosse Zahl von Versuchen gegen Prof. FRASER aufbringen, sie ihn doch nicht widerlegen können.

Sie erhalten ihre eigenen Beobachtungen und Schlüsse aufrecht und erledigen die Sache durch die Verschiedenheit der Physostigminpräparate und Versuchstiere. Sie fahren fort : « wir können übrigens nicht umhin, darauf aufmerksam zu machen, dass in FRASER's Versuchen selbst ein vorläufig von ihm nicht gelöster Widerspruch liegt, nämlich, dass einer-

seits nach tötlichen Physostigmingaben durch kleine Atropingaben das Leben der betreffenden Tiere erhalten werden kann, während bei nicht tötlichen Physostigmingaben und nicht tötlichen kleinen Atropingaben die in derselben Reihenfolge und in denselben Zeitabständen von einander gegeben wurden, die Tiere starben, ja die Minimaltodesdosis des Atropin sogar um mehr als die Hälfte kleiner wurde, als wenn Atropin allein gegeben worden wäre. »

An anderer Stelle erwähnt ROSSBACH (1) wieder diesen « Widerspruch », welcher den Beweis des tötlichen Antagonismus so erschüttert. Dies ist ein schweres Missverständnis der Thatsachen der Versuche, welche hier kristisiert wurden, und ich mache nur darauf aufmerksam, weil es die Meinungen einer Autorität waren, die heutzutage weit verbreitet und noch einmal veröffentlicht (2) sind. Dieses Missverständnis findet seine Erklärung in ROSSBACH's voreingenommenen « Allgemein-Gesetze des Antagonismus » worin er, wie man befürchten muss, nur die Dinge in einer einseitigen Art und Weise sieht.

Existiert ein beiderseitiger Antagonismus zwischen Atropin und Morphin? In der Tafel ist der Raum unter der tötlichen Dosis Morphintartrat, ein sehr grosser. Es war beabsichtigt, diesen Raum wegen folgender Gründe ausführlicher zu untersuchen. Die Vorgänge zwischen Atropin und Morphin und den Geweben, die beim Sterben durch ein Zusammenwirken von nicht tötlichen Dosen der beiden Alkaloide beeinflusst werden, sind von grossen Interesse. Viele Forscher haben behauptet, dass Morphin im Stande sei, die tötliche Wirkung des Atropin aufzuheben. Ich war begierig, wo die Linie *a, b, c*, (welche in der Tafel die Erholung und Todesgebiet teilt), die Nulllinie der Morphindosis treffen würde. Diese Linie nähert sich allmählich der Nulllinie der Morphindosen und könnte diese Linie schneiden, vor, gleichzeitig mit, oder nach dem Punkt, welcher durch die Minimaldosis Atropin festgestellt ist. Viertens könnte sie die Nullmorphinlinie garnicht berühren, sondern nur allmählich sich ihr nähern und bei der Linie der einfachen tötlichen Dosis Atropin senkrecht darauf fallen. Dies wäre a priori unwahrscheinlich. Wenn man den Lauf der Linie *a, b, c*, im I und II verfolgt, wird man bemerken, dass jede Verminderung der Menge Morphin einer Senkung dieser Linie entspricht, und dass die Verminderung der Senkung innerhalb des Gebietes der halben einfach tötlichen Dosis Morphin so bedeutend

(1) PFLÜGERS' Arch. Bd. X, S. 383.

(2) ROSSBACH und NOTHNAGEL : Handbuch der Arzneimittellehre. 1894, S. 383.



geworden ist, dass sie einen auffallenden Contrast zu dem scharfen Fall im Gebiet der tötlichen Dosen bildet.

Beim ersten Eindruck scheint es, als ob diese Linie *a, b, c,* allmählich nach der Nullmorphindose fallen würde, bis die einfache tötliche Dosis Atropin erreicht wäre, und dass gleichzeitig bei dieser Stellung, in Wirklichkeit gerade davor die Linie *a, b, c,* den Nullpunkt der Morphindosen schneiden würde.

Das eben Gesagte und auch das früherer Treffen der Morphinnullllinie durch die Linie *a, b, c,* wird bedeuten, das *keine* Dosis Morphin fähig wäre, die Wirkung einer einfachen tötlichen Dosis Atropin aufzuheben.

Wenn man die Art des Fallens der Linie *a, b, c,* berücksichtigt, so muss man erwarten, dass die so allmählicher Senkung bei einer halben tötlichen Dosis, allmählicher bei einer viertel, und noch erheblich mehr allmählich, bei Bruchteilen sein würde. Wenig Berechnung ist erforderlich, um Zweifel zu erzeugen, ob innerhalb der durch die einfache tötliche Dosis Atropin bestimmten Grenzen genügend Raum für die so allmähliche Senkung der Linie *a, b, c,* gegeben ist; auf jeden Fall ist wahrscheinlich diese Grenze für Bruchteile der einfach tötlichen Dosis Morphin nicht ausreichend (vgl die Spuren Atropin, welche Morphin antagonisieren). Es scheint möglich zu sein, dass die Linie *a, b, c,* die Ordinat der einfachen tötlichen Dosis Atropin schneiden und den der Maximumdose Morphin entsprechenden Punkt, der die einfache tötliche Dosis Atropin antagonisiert, dann treffen wurde. (Der entsprechende Maximumpunkt von Atropin für die einfach tötlichendosis Morphin ist 1/40tel der einfach tötlichen Dosis Atropin).

Die Linie *a, b, c,* würde dann ihren Fall durch die entsprechenden Maximum-Morphinpunkte fortsetzen, bis die Maximumdose Atropin, welche der Antagonisierung fähig ist, erreicht wäre. Wenn man diesen Punkt herumdreht, würde die Linie durch die Minimumpunkte des Morphin für jede tötliche Dosis Atropin gegen die Ordinat der einfach tötlichen Dosis Atropin zurückkehren. Diese Ordinat würde dann die Grenze bilden zwischen den Gebieten der Erholung und des Todes. Die obenstehenden Betrachtungen erregten ein Interesse nach der Existenz einer wenigstens kleinen Ausdehnung des tötlichen Antagonismus von Morphin gegen Atropin zu forschen. Es kann sein, dass ein solcher nicht besteht, aber es giebt weder Beweise noch Gründe dagegen. Die Reihen der Mengen Atropin die im Stande sind, die tötliche Wirkung des Morphin aufzuheben, sind so überraschend klein, dass es leicht wäre, sie zu übersehen. Es ist nicht wahrscheinlich, dass wenn ein tötlicher



Antagonismus von Morphin gegen Atropin bestehen würde, er von weiterer Ausdehnung sei. Da sich die Gelegenheit bietet, werde ich die Untersuchungen dieser Sache weiter fortsetzen.

Therapeutischer Wert der Untersuchungen.

Zuerst ist bewiesen worden, dass Atropin wirklich im Stande ist, das Leben zu erhalten, wenn unter anderen Umständen der Tod durch Morphinvergiftung eingetreten wäre. Obgleich die weisse Ratte relativ unempfindlich gegen Atropin und Morphin ist, giebt es keinen Grund, warum man nicht annehmen sollte, dass solcher Antagonismus auch bei höheren Tieren und auch beim Menschen vorkäme. Im Gegenteil, die grosse Anzahl Versuchsergebnisse, die in der Zeit angehäuft worden sind, besonders bei Hunden (Binz, Heubach, Vollmer, u. a.) über die günstige Wirkung von Atropin speziell auf die durch Morphinvergiftung herabgesetzte Athmung, Blutdruck und Herzthätigkeit, erhalten durch diese Untersuchungen wichtige Unterstützung. Es wird auch bewiesen, dass Atropin im Stande ist, die tetanischen Krämpfe des Morphin aufzuheben. Der Wert der klinischen Erfahrung über die günstige Wirkung des Atropin wird in ähnlicher Weise verstärkt. Die Gegenresultate bei einzelnen Organen, und die Rettung des Lebens verlieren vollständig ihre Wichtigkeit; ohne dass man die Wahrheit dieser Resultate zu leugnen braucht, lassen sie sich erklären, allein durch die Verschiedenheit der Wirkung bei kleineren und grösseren Dosen Atropin in Uebereinstimmung mit den jetzigen Versuchen, und werden dadurch zu Ergebnissen, die meine Versuche unterstützen. Ohne Ausnahme haben die Gegner des Bestehens des therapeutischen Antagonismus (welche selbst Versuche angestellt haben, Knapstein, Lenhartz, Orlowski, Unverricht u. A.), ihre Meinungen gegründet auf Versuche, bei welchen für eine antagonistische Wirkung viel zu grosse Dosen Atropin zur Anwendung kamen. Ihre Versuchsreihen sind im Allgemeinen so angestellt gewesen, dass nicht tötliche Dosen Morphin mit solchen grosse Dosen Atropin nebeneinander wirkten, dass der Tod verursacht wurde. Andererseits haben Binz und seine Schüler ihre Versuche so angeordnet, dass die Wirkung nicht tötlicher Dosen Morphin günstig beeinflusst wurde durch gewisse kleinere Dosen Atropin. Die gegenseitigen Meinungen sind richtig, wenn sie den speziellen Umständen bei den Versuchen angemessen werden, aber sie sind nicht von allgemeiner Geltung bei der Frage des Antagonismus zwischen Atropin und Morphin.

Kurz, es ist bewiesen worden, dass, wenn Atropin gebraucht wird,



was man für richtig halten darf, um Opium- oder Morphinvergiftung zu erleichtern, es in viel kleineren Gaben eingeführt werden soll, wie bis jetzt geraten wurde. BINZ(1), der Vorkämpfer der Anwendung des Atropin, empfielt 10—30 mgr. wiederholt und KOBERT(2) jede halbe Stunde 1,0 mgr. *Ich halte es für richtig, eine einzige Gabe von 1,5 mgr. einzuführen und unter keinen Umständen zu wiederholen.*

Die Einführung des Atropin zu verzögern, heisst die Morphinvergiftung verschlimmern und entkräftet die Wirkung des Atropin. Der Zeitraum spricht bei dem Antagonismus sehr mit, und eine Dose Atropin in Bruchteilen zu geben, ist nur eine besondere Form der Verzögerung bei der Einführung. Die Ungeduld, welche die Grundlage der Wiederholung zu sein scheint, hat gar keine Rechtfertigung. Der Antagonismus ist ein langsamer Vorgang, nicht begleitet von einem plötzlichen Verschwinden der Vergiftungserscheinungen, und drückt sich jedenfalls auch nicht aus durch deutlich sichtbare Zeichen, wonach ängstlich bis jetzt geforscht zu sein scheint. Mit Rücksicht auf die Thatsache, dass in vielen Fällen Vergiftungen durch nicht tötliche oder sehr wenig über das tötliche gehende Dosen verursacht sind, muss die Gefahr betont werden, wie leicht eine nicht tötliche Dosis Morphin durch eine grössere Menge Atropin einen tötlichen Ausgang haben kann. Es sei gesagt, dass eine Dosis Atropin, welche eine wirkliche tötliche Morphinvergiftung günstig beeinflussen würde, gleichfalls eine nicht tötliche Vergiftung begünstigen wird. Die Versuche haben weiter die grosse Wichtigkeit der Wärme bei der Erholung gezeigt und haben aufmerksam gemacht, dass zu viel Berührung Anteil an der Todesursache der weissen Ratten nimmt. Das ruft in mir einen Protest gegen die energische, mechanisch erregende Behandlung solcher Kranken, und die Empfehlung absoluter körperlicher und geistiger Ruhe hervor. Ungeduld scheint auch bei dieser Behandlung die Basis zu sein, denn sie hat keinen rationellen Zweck bei Morphinvergiftung.

Es war lange Professor FRASER's Absicht, diese Arbeit selbst zu machen. Bei meiner Berufung zur den « Houldsworth Research Scholarship » in Pharmakologie, ersuchte mich Prof. FRASER, mich bei der Ausführung der Arbeit ihm anzuschliessen. Verschiedene Umstände, besonders Prof. FRASER's Abwesenheit in Indien als President der Indischen Pestcommission,

(1) Vorlesungen über Pharmakologie, S. 97, u. s. w.

(2) Lehrbuch der Intoxikationen, 1893, S. 557.

machten es für ihn unmöglich, einen solch regen Anteil an der Arbeit zu nehmen, wie er beabsichtigt hatte. Ich kann nicht genug meinen Dank ausdrücken für die Liebenswürdigkeit mit welcher er meine Arbeit unterstützte und ermutigte während der kurzen Zeit, in der ich den Vorzug hatte zusammen mit ihm arbeiten zu dürfen, ebenso für die grosse Bereitwilligkeit, mit der er in mein Ersuchen einwilligte, diese Arbeit in seiner Abwesenheit und während meines Aufenthalts in Deutschland fortzusetzen, wo ich dank der Zuverkommenheit Prof. LIEBREICH's, am Pharmakologischen Institut zu Berlin, viele Versuche, und gleichfalls dank der Freundlichkeit Prof. EHRLICH's am Kgl. Institut für Experimentelle Therapie zu Frankfurt a/Main einige Versuche habe anstellen können. Für die Arbeit selbst und die Meinungsäusserungen bin ich allein verantwortlich.

An Fraulein ALFERMANN für ihre liebenswürdige Hülfe mit die Uebersetzung und Korrectur spreche ich meinen besten Dank aus.

Berlin, März 1901.



...rfolgreicher Antagonismus.

Zwei...
einfac...

Zwei...

Ein ...
einfac...

Die ...

Die ...
tö...

Dosen Morphintartrat

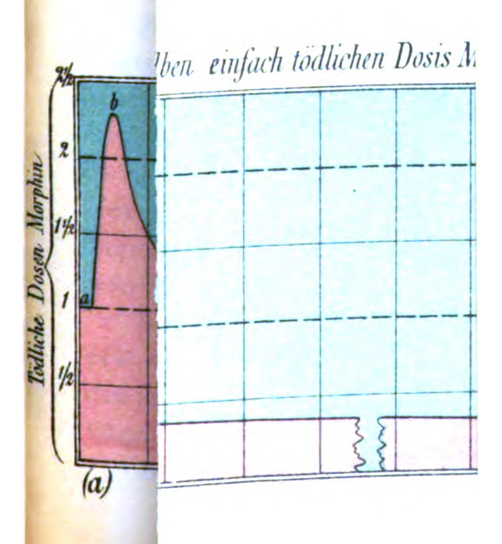
Dosen Atrop.s...
Ordinat bede...
von 0.1 mg.

.006

.0065



...lben einfach tödlichen Dosis M...





Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Wien.

Ueber die Kreislaufsverhältnisse bei der Phosphorvergiftung

von

Dr Julius C. ROTHBERGER,
Demonstrator am Institute.

Die experimentelle Beantwortung der Frage, in welchem Maasse das fettig entartete Herz an seiner Leistungsfähigkeit Einbusse erleide, wäre gewiss von sehr grossen practischen Werth.

Allein dem Versuche, sich über die Arbeitsverhältnisse des Fettherzens durch exacte und entscheidende Experimente Aufschluss zu verschaffen, stellt sich vor allem eine grosse Schwierigkeit entgegen, nämlich der Mangel von Methoden, welche man zur Lösung der vorliegenden Frage als einwandsfrei anerkennen könnte.

Zwar besitzen wir verschiedene Mittel, um an einem Herzen fettige Degeneration zu erzeugen, aber wir müssen Krehl (1) zustimmen, wenn er sagt, der Weg der künstlichen Erzeugung fettiger Degeneration müsse mit grosser Vorsicht betreten werden, da ihre durchaus nicht eindeutigen Resultate keinen bindenden Schluss für das Herz zulassen. Alle uns zur Verfügung stehenden Methoden erzeugen eben auch Verfettung anderer Organe und weitere Folgeerscheinungen, welche in ihren Details ziemlich unbekannt sind.

Dazu kommt noch, dass die Verfettung *ausser bei* gewissen Vergiftungen, z. B. mit Phosphor, Arsen oder Antimon nicht regelmässig eintritt, so dass man eine directe Abhängigkeit der Degeneration vom krankhaftem Vorgang, nicht wohl annehmen kann.

Das gilt vor allem für die *Infektionskrankheiten,* bei welchen übrigens der Fettgehalt des Herzen, meist noch in den Grenzen der Norm liegt.

Auch zwischen Sauerstoffmangel (Anämie) und fettiger Entartung scheint kein unbedingter ursächlicher Zusammenhang zu bestehen. Das geht einerseits aus den Aetherextractzahlen Krehl's hervor, andrerseits aus den Versuchen H. Meyer's (2) welcher einem Kaninchen innerhalb 16 Tagen fast das Doppelte seines ursprünglichen Blutvolums entzog, und trotzdem keine fettige Entartung der Parenchyme fand.

Nicht viel mehr Erfolg können wir uns von der *Erwärmung* des Körpers versprechen. Litten's (3) Versuche sind zwar positiv ausgefallen, aber Naunyn (4) könnte sie nicht bestätigen, und auch Krehl findet beim Menschen keinen Parallelismus zwischen Fieber und Herzverfettung, obwohl beim Fieber erhöhter Eiweisszerfall besteht.

Wenn wir schliesslich noch zugestehen müssen, dass auch *locale Entzündungen* im Herzen nicht zur fettigen Degeneration der Muskulatur führen müssen, so bleibt uns nur noch die Vergiftung mit Phosphor, Arsen oder Antimon übrig. *Diese ist aber ebenso unbrauchbar, wie die übrigen Methoden, sobald es sich um die Beantwortung der Frage handelt, inwieferne die* **fettige Entartung** *die Leistungsfähigkeit des Herzens beeinträchtige.*

Denn wenn wir ein Thier mit Phosphor vergiften und dann seine Kreislaufsorgane untersuchen, so sind wir nicht berechtigt, die daraus resultierenden Schlüsse auf die fettige Degeneration des Herzens allein zu beziehen, denn es ist ja nicht das Herz allein vergiftet worden, wir haben nicht ein Fettherz untersucht, sondern die Kreislaufsorgane eines mit Phosphor vergifteten Thieres. Die Veränderung der Circulationsorgane im Allgemeinen, die des Herzens im Besonderen, bilden nur einen mehr weniger bedeutenden Theil der Veränderungen im Organismus überhaupt. Die Methode der Phosphorvergiftung könnte zur Beantwortung der vorliegenden Frage nur dann angewendet werden, wenn das fettig degenerirte Herz isolirt, d. h. ausserhalb des vergifteten Organismus, untersucht wird.

Die auf diese Weise am Froschherzen angestellten Versuche von Ducceschi (5) ergaben so interessante Resultate, dass ich nicht umhin kann, etwas näher auf dieselben einzugehen. Ducceschi vergiftete Frösche durch Injection verschiedener Mengen von 1 % Phosphoröl in den Rückenlymphsack und präparirte sie nach verschieden langer Zeit in der Weise, dass er nach vorhergehender Curaresirung oder nach Zerstörung des Gehirns und Rückenmarks das Herz blosslegte und sammt dem Ansatz der grossen Gefässe exstirpirte. Die Herzspitze wurde hierauf durch einen

dünnen Seidenfaden mit einem Schreibhebel verbunden und die Herzschläge auf diese Weise auf einer berussten Trommel verzeichnet. Schon bei frischer und geringgradiger Vergiftung fand D. Abnahme der Schlagzahl und- höhe, die gesammte Funktionsdauer betrug nur 1/4—1/2 des normalen.

Bei mittleren Dosen (0,002—0,003) beträgt die Schlagzahl höchstens die Hälfte der normalen, die Schlaghöhe ist bedeutend geringer und nimmt rasch ab, manchmal treten auch sofort Arythmien auf. Die gesammte Funktionsdauer beträgt 1/4—2/3 der normalen.

Bei hochgradiger oder weit vorgeschrittener Vergiftung macht das dilatirte schlaffe Herz nach der Suspension einige unregelmässige Contractionen und steht dann still.

Ohne auf die Analyse der Arythmien und die Verminderung der Schlagzahl näher einzugehen, will ich nur noch folgendes aus D.'s Arbeit hervorheben : Vorhöfe, Ventrikel und Herzspitze reagiren erst dann auf Reizung mit dem Inductionsstrom, wenn derselbe 2—3 mal stärker ist, als er beim normalen Herzen zu sein braucht. Die electrische Reizbarkeit nimmt sehr rasch ab und Ermüdungserscheinungen treten bei wiederholten Reizung sehr rasch auf. Entartungsreaction wie beim Scelettmuskel findet sich manchmal sehr deutlich. Die motorischen Impulse werden im vergifteten Herzen viel langsamer fortgeleitet als im normalen. Die Geschwindigkeit kann bis auf 9—12 M. pro Secunde sinken, sie retablirt sich nach einer Systole viel langsamer als im normalen Herzen.

Bei der thermischen Reizung ist die Vermehrung der Schlagzahl durch Erwärmung geringfügig, und tritt erst bei viel höherer Temperatur ein als beim normalen Herzen, u. z. manchmal in Form von Krisen, während welcher, statt der rythmischen, die periodische Schlagfolge eintritt; der Herzstillstand tritt bei niedrigerer Temperatur ein, als dies beim normalen Herzen der Fall ist. D. zieht aus diesen Ergebnissen den folgenden Schluss :

Ces faits nous démontrent que le myocarde lésé par le phosphore a beaucoup perdu de son excitabilité, de ses forces de réserve et de sa résistance et que pour ce motif, il s'épuise et perd de ses activités fonctionnelles dans les circonstances mêmes où l'organe normal trouve une incitation à augmenter la fréquence et la force de ses contractions.

D.'s exacte Versuche beweisen daher, was wir ja von vorneherein erwarten, dass die fettige Degeneration eine sehr wesentliche Schädigung des Herzmuskels zur Folge habe. Durch eigens darauf gerichtete Versuche wird zu entscheiden sein, ob wir berechtigt sind, die am Kaltblüter gewonnenen Resultate auf das Warmblüter-Herz zu übertragen.

Man könnte die Berechtigung der Forderung, mit Phosphor nur am überlebenden Herzen zu arbeiten, allerdings durch den Einwand zu erschüttern suchen, dass es ja auch beim Menschen niemals zur Verfettung des Herzens allein komme.

Darnach würde also eine gewisse Analogie bestehen, zwischen der Phosphorvergiftung beim Thier, und der Fettdegeneration beim Menschen; ein wesentlicher Unterschied besteht aber schon darin, dass bei der Erzeugung der Fettdegeneration durch Phosphor ein Gift in den Organismus eingeführt wird, welchem, ausser seiner Fähigkeit, fettige Entartung zu erzeugen, noch direct toxische Eigenschaften anhaften. Es sind daher Schlussfolgerungen aus acuten Vergiftungen auf das Krankheitsbild am Menschen von vorneherein auszuschliessen.

Wir werden aber krankhafte Erscheinungen, welche am lebenden Fettherzen auftreten, nur dann auf die fettige Degeneration beziehen dürfen, wenn anders geartete Schädigungen, vor allem direct toxische Einwirkungen, nicht vorhanden sind. Schon dadurch schliesst sich die acute Vergiftung als Methode aus. Die bei cachectischen oder anämischen Menschen auftretende Herzverfettung ist das Product eines länger dauernden Processes, der secundär zu mannigfachen Complicationen führen musste. Als besonders wichtig sind dabei wohl die Veränderungen an den Blutgefässen anzusehen. Wenn wir nun bedenken, dass die Verfettung der Gefässwände bei der Phosphorvergiftung anatomisch wiederholt festgestellt worden ist, — ich erinnere nur an den Fall von KLEBS (6) — und dass vor wenigen Jahren LUNZ (7) unter THOMA's Leitung präcise Untersuchungen über den Elasticitätsverlust der Gefässe bei der Vergiftung mit Phosphor angestellt hat, so wird uns die Annahme, dass wohl bei jeder Phosphorvergiftung mehr wenige bedeutende Veränderungen der Gefässwände auftreten, von vorneherein wahrscheinlich erscheinen müssen.

Diesen Gefässveränderungen hat zuerst PAL (8, 9, 10, 11) eine entscheidende Rolle in der Pathologie der Phosphorvergiftung zugeschrieben.

Aus dem frühzeitigen Sinken des Blutdrucks und aus der Erfolglosigkeit der von KOBERT (12) bei niederem Blutdruck ausgeführten Splanchnicusreizung, folgert PAL im Gegensatz zu H. MEYER, dass die tiefe Depression des Blutdrucks einer Gefässlähmung entspreche, derzufolge das mangelhaft gefüllte Herz selbst unter normalen Verhältnissen, umsomehr also beim Bestehen einer Degeneration zum Stillstand gebracht werden muss (Gefässtod). Zur Stütze dieser Ansicht beschreibt PAL (10) einen Fall, in welchem unter stetem Absinken des Blutdruckes, am 7. Tage der Tod eintrat. Während des Lebens waren Zeichen von Stase in den Haut-

gefässen bei verkleinerter Herzdämpfung (gute Contraction bei mangelhafter Füllung) zu beobachten, bei der Obduction war das Herz contrahirt und leer, in den Eingeweiden bestanden keine Stauungserscheinungen. PAL erwähnt, dass schon HESSLER und MEISSCHNER (13) die Leere des Herzens bei Phosphorleichen aufgefallen war, und hebt diese Erscheinung auch in seiner letzten Publikation (8) wieder hervor. Auch die Angabe von HASENFELD und FENYVESSY (14), dass mit Phosphor vergiftete Thiere nach der Lösung der Aortenligatur unter Absinken des Drucks auf paralytische Wege sterben, nicht vergiftete Thiere hingegen sich wieder erholen, spricht zugunsten der Ansicht, dass die Veränderungen der Gefässe bei der acuten Phosphorvergiftung eine hervorragende Rolle spiele. Den Befund eines leeren Herzens in der Leiche bezeichnet PAL (11) als « ein wichtiges Merkmal des Eingreifens einer Vasomotorenlähmung in die finalen Lebenserscheinungen ».

Allerdings wird man mit der Deutung des contrahirten Leichenherzens vorsichtig sein müssen, besonders in Rücksicht auf den Umstand, dass die Leichen fast nie ganz frisch zur Section kommen. Ich habe mich in der allerletzten Zeit durch besondere Versuche davon überzeugt, dass die Todtenstarre das Herz zur Contraction bringe, und mit der Lösung der Starre nicht immer eine entsprechende Dilatation des Herzens erfolge. Ausserdem tritt die Starre am Herzen früher auf als an der Skelettmuskulatur und löst sich später als an dieser, die Abwesenheit der Starre an den Körpermuskeln gestattet daher keinen Schluss auf den Zustand des Herzens, was übrigens auch FUCHS (15) hervorhebt. Jedenfalls dürfen wir die Bedeutung der Gefässdegeneration für das Krankheitsbild der Kreislaufsorgane bei der Phosphorvergiftung nicht ausser Acht lassen.

In neuerer Zeit haben HASENFELD und FENYVESSY (14) eine Arbeit veröffentlicht, welche sich mit der Frage der Leistungsfähigkeit des fettig entarteten Herzmuskels beschäftigt. Die paradoxen Resultate, zu welchen die Verfasser gelangten, anderseits aber augenfällige Untersuchungsfehler veranlassten weiland Hofrath KNOLL mich zur Nachprüfung der Arbeit aufzufordern (1).

Die Verfasser kommen zu dem Resultat, dass selbst hochgradige fettige Entartung die Leistungsfähigkeit des Herzens nicht wesentlich beeinträchtige. Sie vergifteten ihre Versuchsthiere mit Phosphor und

(1) Ich habe diese Arbeit zusammen mit Herrn Dr REICHL begonnen; da derselbe aber bald nach Beginn unserer Untersuchungen aus äussern Gründe verhindert wurde, sich weiter an denselben zu betheiligen, habe ich sie allein zu Ende geführt.



ligirten dann die Brustaorte über dem Zwerchfell. Der Verschluss blieb eine Stunde lang bestehen. Die Verfasser glaubten nun, aus dem Verhalten des Blutdrucks einen Schluss auf die Leistungsfähigkeit des Herzens dieser Thiere ziehen zu dürfen. Ich habe schon erlaütert, dass, und aus welchen Gründen die Phosphorvergiftung eine zur Lösung dieser Frage unbrauchbare Methode ist. Aber auch die von HASENFELD und FENYVESSY angewendete Methode der langdauernden Compression der Aorta descendens können wir keineswegs eine einwandsfreie Methode nennen, wenn es sich darum handelt, über die *Leistungsfähigkeit* des Herzmuskels Aufschluss zu erhalten.

Die Compression der Aorta descendens wird schon von v. BEZOLD erwähnt, doch haben erst LUDWIG und THIRY (16) sie als Methode eingeführt, als sie die nach Reizung des Halsmarks am Kreislaufsapparate auftretenden Erscheinungen mit den durch die Aortencompression bedingten verglichen. Sie wendeten ebenso wie später S. MEYER (17) nur die kurzdauernde Compression an. S. MEYER verglich die von KUSSMAUL und TENNER angegebene Abklemmung der Hirnarterien hinsichtlich ihrer Wirkung mit der Aortencompression und studirte zugleich den Einfluss derselben auf den Kreislauf. Meines Wissens haben zuerst HASENFELD und ROMBERG (18) die langdauernde Compression der Aorta angewendet, u. z. in der Absicht, durch diese Methode Aufschluss zu erlangen über die Leistungsfähigkeit von Herzen, welche sie durch künstliche Aorteninsufficienz hypertrophisch gemacht hatten.

In neuester Zeit hat HASENFELD (19) die künstliche Aorteninsufficienz an mit Phosphor vergifteten Thieren ausgeführt und ihnen dann die Aorta descendens eine Stunde lang verschlossen.

Die nach kurzdauernder Compression der Aorta auftretende Drucksteigerung kann uns allerdings ein Maass für die Herzarbeit geben; wenn diese Drucksteigerung aber bei einem normalen und einen pathologischen Herzen annähernd gleich ausfällt, so können wir daraus doch keinen bindenden Schluss ziehen; denn einerseits finden sich, besonders bei den Kaninchen, grosse individuelle Schwankungen der Herzkraft, wie auch HASENFELD und ROMBERG betonen; und andrerseits muss die durch einen pathologischen Process bewirkte Abnahme der Leistungsfähigkeit noch nicht in die Grenzen der durch die Aortencompression bedingten Arbeitserhöhung fallen, sodass uns diese nicht als Maass gelten kann.

Ausserdem wäre es möglich, dass das Herz durch Heranziehung seiner Reservekraft die Schwächung seiner Muskulatur verdeckt, und der erhöhten Arbeit dennoch gerecht wird.

Aehnliche Erwägungen haben vielleicht HASENFELD und ROMBERG dazu bewogen, die Compression der Aorta über einen längeren Zeitraum auszudehnen, wobei das Herz eben durch längere Zeit gegen erhöhte Widerstände zu arbeiten hätte. Das Absinken des arteriellen Druckes wäre dann ein Zeichen der beginnenden Erlahmung des Herzens.

Nun haben aber schon GROSSMANN (20) und KAUDERS (21) gezeigt, dass zur Beurtheilung der Arbeit des Herzens die Beobachtung des arteriellen Druckes allein nicht genüge; man müsse auch über die Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf unterricht sein, d. h. man müsse den Vorhofdruck messen. Bei gleich hohem Druck in der Carotis kann ein Herz sich vollständig entleeren, während bei einem anderen auch nach der Systole noch grösseren Blutmengen im linken Ventrikel zurückbleiben.

Urtheilen wir nach den Carotisdruck, so müssen wir in beiden Fällen die Herzarbeit für gleich gross halten, was doch offenbar nicht der Fall ist, denn das einzige Maass der Herzarbeit ist die in der Zeiteinheit ausgeworfene Blutmenge oder wie KAUDERS sagt, die Verhältnisszahl zwischen Carotis- und Vorhofsdruck.

Von diesem Einwande haben sowohl HASENFELD und ROMBERG, als auch HASENFELD und FENYVESSY Kenntnis gehabt; während letztere zugestehen wegen den technischen Schwierigkeiten die Messung des Vorhofodruckes unterlassen zu haben, lehnen HASENFELD und ROMBERG den oben erwähnten Einwand ab, indem sie die Angabe KAUDERS' citiren, dass die Schwankungen des Nutzeffektes sich zu meist in den Wechsel des Carotisdruckes aussprächen. Aber KAUDERS hat nur ganz kurzdauernde Aortencompressionen ausgeführt, und darin liegt ein wesentliches Moment. Die nach der Compression der Aorta auftretende Drucksteigerung hängt, wie HASENFELD und ROMBERG (18) ausführen, von der Kraft der systolischen Contractionen ab, u. z. von dieser allein. Für den weiteren Verlauf der Druckkurven sind aber noch andere, ausserhalb des Herzens gelegene Momente massgebend, denn es wird fast die gesammte Blutmenge auf ein bedeutend kleineres Stromgebiet eingeschränkt, in welchem natürlich die Spannung steigen wird. Die Grösse dieser Spannung hängt aber sicher wesentlich vom Zustand der Gefässe ab, und wenn diese geschädigt sind, so werden sie dem erhöhten Druck früher nachgeben, als die normalen, worauf der Druck sinken wird. Diesen Einwand werden wir besonders bei der Phosphorvergiftung zu berücksichtigen haben. Wenn wir also sehen, dass der Druck im arteriellen System bei einem kranken Thier früher sinkt als bei einem normalen, so wissen wir noch immer nicht, ob das Herz wirklich daran Schuld ist.

Aber noch ein weiterer Einwand lässt sich gegen den Werth der langdauernde Aortencompression erheben : Wenn der Druck sein Anfangsniveau wieder erreicht hat, so sind wir nicht mehr berechtigt, die Herzarbeit von diesem Moment an, noch für gesteigert zu halten, denn das Herz arbeitet ja jetzt nicht mehr gegen erhöhte Widerstände. So erklärt sich das paradoxe Resultat, dass die Phosphorherzen ebensogut ausdauern wie die normalen. Auch HASENFELD und ROMBERG wunderten sich darüber, dass das Klappenfehlerherz doch ebensolange ausdauerte, wie das normale.

Ueber die Frage aber, ob der Abfall zum Anfangsniveau auf Herzschwäche beruhe, kann uns nur die Messung des Drucks im linken Vorhof Aufschluss geben. Sinkt auch der Vorhofdruck zum Anfangsniveau, dann liegt die Ursache ausserhalb des Herzens; steigt aber der Vorhofdruck, so liegt sie innerhalb des Herzens. Wahrscheinlich ist das letztere nicht, denn einerseits liegen, besonders bei der Phosphorvergiftung sicher erhebliche Veränderungen der kleinen Gefässe vor, und andrerseits wäre es doch sonderbar, dass ein erlähmendes Herz noch mehr als 1 1/2 Stunden gut fortschlagen sollte; mehrere Thiere, normale und vergiftete, habe ich nämlich 2 1/2 Stunden nach der Compression der Aorta durch Erstickung tödten müssen. Allerdings war nach durchschnittlich 17 Minuten der Anfangsdruck wieder erreicht, also offenbar in der Erweiterung der Strombahn eine Compensation eingetreten.

Die Länge der Zeit, während welcher ein Herz bei ligirter Aorta noch fortzuschlagen imstande ist, ist also kein Maasstab für die Herzkraft, da, wie wir gesehen haben, secundäre, ausserhalb des Herzens liegende Veränderungen, eine wesentliche und in ihrer Tragweite unbekannte Rolle spielen.

Anders verhält es sich aber mit dem unmittelbar auf die Aortencompression folgenden primären Druckanstieg; dieser hängt, wie auch HASENFELD und ROMBERG (18) betonen, allein von der Kraft der systolischen Contractionen ab, secundäre Momente kommen dabei noch nicht in Betracht. Das Ausgangsniveau, d. h. der arterielle Mitteldruck kommt dabei weniger in Frage, als das Druckmaximum, welches unmittelbar nach der Compression erreicht wird. Am wenigsten sagt uns die Drucksteigerung selbst, d. h. die Differenz zwischen dem Druck vor und nach der Compression; denn je höher der Mitteldruck ist, umso weniger fehlt noch bis zur physiologischen Grenze der Herzkraft; die Drucksteigerung ist also hier geringer als bei einem Herzen, das gegen niederen Mitteldruck arbeitet und doch werden wir nicht sagen

können, dass das erstere Herz weniger kräftig sei als das letztere.

Maassgebend ist für uns vielmehr das Druckmaximum, d. h. der höchste Druck, der *unter den gegebenen Bedingungen* erreicht werden kann. Wir können ohne weiteres sagen, dass ein Herz, welches sich noch zu contrahirten vermag, wenn auf seiner Innenfläche ein Druck von 200 mm. Hg lastet, — oder welches ein Druck von 200 mm. Hg aufzubringen vermag — kräftiger ist, als ein anderes, welches nur einen Druck von 120 mm. Hg bewältigt. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass selbst die hohe Aortencompression nicht die maximale Aufgabe für das Herz bedeutet; denn sowohl die Injection von Nebennierenextract, als auch die Klemmung der Hirnarterien führen zu Drucksteigerungen, welche die nach Aortencompression zu beobachtenden Druckhöhe selbst um 40-50 mm. Hg überragen können, eine Differenz, welche bei hohem Druck als sehr bedeutend bezeichnet werden muss. Ja selbst die Erstickung kann uns höhere Werte liefern als die Aortencompression.

Bei der Vergleichung disser verschiedenen Eingriffe darf man aber zwei wesentliche Momente nicht ausser Acht lassen : Nebennierenextract, Klemmung der Hirnarterien und Erstickung wirken druckerhöhend durch Contraction der peripheren Gefässe, welche aber naturgemäss nicht plötzlich einsetzt, sondern innerhalb einiger Secunden zur Einengung des Stromgebietes führt; dementsprechend sehen wir auch, dass die Drucksteigerung erst nach 40-50 Sekunden ihr Maximum erreicht. Ganz anders verhält es sich aber mit der Aortencompression, durch welche mit einem Schlage die Widerstände enorm gesteigert werden, so dass schon die nächste Systole des Herzens unverhältnissmässig mehr leisten muss, als vor der Compression. Das Herz hat also nicht wie nach den erstgenannten Eingriffen Zeit, sich den rasch wachsenden Widerständen anzupassen, sondern es muss plötzlich seine ganze Kraft aufwenden um seiner Aufgabe gerecht zu werden. Dieses Moment is aber gerade für einen Hohlmuskel wichtig, bei welchem uns die Ueberdehnung als erstes Zeichen der Insufficienz entgegen tritt.

Ausserdem aber wirken Nebennierenextract, Klemmung der Hirnarterien, und Erstickung nicht allein verengernd auf die peripheren Gefässe, sondern auch stark stimulirend auf das Herz, und dementsprechend sehen wir auch, dass die maximalen Drucksteigerungen nur wenige Secunden anhalten; der Druck sinkt vom Maximum meist sofort ab und hält sich dann längere Zeit auf einer Höhe, welche den Druckwerth nach Aortencompression entspricht.



Wir sehen daher, dass bei den obengenannten Eingriffen wieder secundäre Momente eine wichtige Rolle spielen, welche besser vermieden werden.

Es folgt ja auch nach der Aortencompression den primären jähen Druckanstieg noch eine allmählige secundäre Steigerung, welche wahrscheinlich der auf die Rückenmarksanämie hin erfolgenden Gefässcontraction zuzuschreiben ist. Aber diese secundäre Drucksteigerung werden wir nicht berücksichtigen, wenn wir über die Kraft des Herzens urtheilen.

Wir messen die Herzkraft nach der Druckhöhe, welche nach plötzlich einsetzender bedeutender Widerstandserhöhung auftritt. Diese Druckhöhe entspricht m. E. der Grenze der physiologischen Herzkraft, welche jedoch durch besonders starke Reize wie z. B. durch Hirnanämie, noch auf wenige Secunden hinausgerückt werden kann.

Wir sehen das am besten, wenn wir versuchen, das Stromgebiet noch weiter einzuengen, indem wir hohe Aortenligatur mit der Klemmung der Hirnarterien combiniren. Der Kreislauf scheint nun ad maximum reducirt. Die Aorta ist vollständig verschlossen, bis auf die eine Carotis, die zum Manometer führt; der Kreislauf findet daher nur in den Coronargefässen des Herzens und der Lungen statt. Wir führen den Versuch in der Weise aus, dass wir zuerst die Aorta abklemmen; dann pressen wir durch Verschluss der Hirnarterien das Blut aus den kleinen in die grossen Gefässe aus, und wenn wir sicher sein wollen, dass unter dem hohen Druck im Venensystem kein Blut in die Leber zurückströme, klemmen wir unmittelbar nach der Aortenligatur auch die vena cava inf. zwischen Leber und Zwerchfell. Dann sind wohl die Bedingungen für die Maximalleistung des Herzens gegeben. Ich will einen derartigen Versuch anführen:

Kaninchen, 1400 gr., curaresirt; die Klemmung der Aorta hatte den Druck von 140 auf 165 gesteigert; der Verschluss der Hirnarterien hatte den Druck wenige Minuten später (bei *offener* Aorta) von 116 innerhalb 50 Secunden auf 176 gehoben, dann hatte die Injection von *0,1 Oposuprarenin* innerhalb 40 Secunden eine Drucksteigerung von 136 auf 192 zur Folge.

Nachdem die anfänglichen Druckverhältnisse wieder eingetreten waren, wurde die Aortenligatur mit dem Verschluss der Hirnarterien combinirt:

Druck 120; *Ligatur der Aorta*, Druck 158; nach 35 Secunden 168.

Druck 150; *Verschluss der Hirnarterien*, Druck nach 13 Sec. 172.

Der Druck sinkt jedoch bald auf 160 (Druckhöhe nach der ersten Aortaligatur 165, nach der zweiten 158).

Die Klemmung der vena cava über der Leber bewirkt noch eine minimale Hebung des Druckes, welcher aber trotzdem nach 1 Minute auf 150 absinkt.

Wir ersehen aus diesem Versuche, dass die Klemmung der Hirnarterien bei ligirter Aorta den Druck nur für wenige Secunden und nur um wenige mm. Hg zu heben imstande war. Manchmal bleibt auch diese Steigerung aus, während wieder in anderen Fällen, die Aortenligatur bei verschlossenen Hirnarterien noch einen mächtigen Druckanstieg aufbringt. Die Wirkung des Verschlusses der Hirnarterien hängt eben vom Zustande des Centralnervensystems ab.

Bekanntlich folgt immer nach der Compression der Aorta eine gewisse Dilatation des rechten und des linken Herzens, welches sich dem erhöhten Druck gegenüber nicht ganz entleert, was sich ja auch im Ansteigen des Vorhofdruckes documentirt. Je grösser die im Herzen bei der Systole zurückbleibende Blutmenge ist, umsoweniger Blut wird in die Aorta getrieben werden; der Druck wird also nicht so hoch steigen, wie bei einem Herzen, dass sich vollständiger contrahirt. Das heisst mit anderen Worten : *Das nach der Klemmung der Aorta erreichte Druckmaximum ist abhängig von dem Verhältnis der Dehnbarkeit des Herzens zu seiner Contractionsfähigkeit, es ist ein directer Ausdruck der Herzkraft.*

Bei der Beurtheilung des Einflusses, welchen ein Eingriff in den Organismus auf das Herz ausübt, werden wir jedoch in Anbetracht der grossen individuellen Schwankungen nur *grössere Versuchsreihen mit einander vergleichen können.* Ergiebt sich dann constant eine Herabsetzung des Druckmaximums beim pathologischen Thier, so können wir ohneweiteres einen Schluss ziehen auf die das Herz schädigende Wirkung unseres Eingriffes.

Bevor ich zur Besprechung meiner eigenen Versuchsergebnisse übergehe, will ich noch einige Punkte aus der Arbeit von HASENFELD und FENYVESSY erwähnen, mit welchen ich mich nicht einverstanden erklären kann.

Die Verfasser beginnen mit der Angabe, dass sie ihren Kaninchen 4—10 mgr. Phosphor mit der Schlundsonde einverleibt haben. Leider fehlt hier die Gewichtsangabe der Thiere und die Angabe der jedem einzelnen verabreichten Giftdosis. Wenn wir auch H. MEYER (2) recht geben müssen, wenn er sagt, eine genaue Dosirung sei sowohl bei der



subcutanen als auch bei der intestinalen Verabreichung des Phosphors wegen der unberechenbaren Zufälligkeiten illusorisch, so ist die Angabe des Verhältnisses der Giftdosis zum Körpergewicht doch nothwendig, denn es ist doch ein Unterschied, ob man ein Kaninchen von 700 gr. oder eines von 2500 gr. mit einer gegebenen Dosis vergiftet, u. z. umsomehr als die Kaninchen kein Gift durch Erbrechen wieder verlieren. Ich habe daher das Thiergewicht, die Giftdosis, das zwischen Vergiftung und Versuch abgelaufene Zeitintervall und den anatomischen Befund des Herzens, der Leber und der Nieren, in eine Tabelle zusammengefasst, welche nur den Zweck der grösseren Uebersicht hat, aber nicht beansprucht eine präcise Vorstellung quantitativer Verhältnisse zu geben.

Ueber die Angabe der Verfasser, es sei ihnen durch Verabreichung kleiner Dosen gelungen die von H. MEYER beobachtete, den Kreislauf so frühzeitig schwächende Wirkung des Phosphors zu vermeiden, habe ich mich bereits oben ausgesprochen.

Zu meinen Versuchen habe ich Kaninchen und Hunde verwendet. Herz, Leber und Nieren *aller* vergifteter Thiere wurden nach vorhergehender Fixirung in 1 °/o Osmiumsäure oder starker FLEMMING'scher Lösung histologisch untersucht, da es mir wichtig erschien, über den Grad der mit bestimmten Dosen erreichbaren Verfettung Aufschluss zu erhalten. Von jedem Herzen wurden Stücke aus der Wand des rechten und linken Ventrikels, sowie Theile der beiderseitigen Papillarmuskel untersucht.

21 Kaninchen wurden zur Controle ohne vorangehende Vergiftung der Operation unterzogen, eine Vorsichtsmassregel, die umso eher geboten schien, als die Kaninchen bekanntlich ein sehr unregelmässiges Versuchsmateriale darstellen.

Von den 7 Hunden waren 4 mit Phosphor vergiftet worden; von diesen starb einer vor, ein andrer während der Operation, an den übrigen wurde neben dem Druck in der Carotis auch der Druck im linken Vorhof nach v. BASCH gemessen. Die im Anfang gemachten Versuche an Hunden habe ich aber aufgegeben als ich erkannte, dass Phosphorvergiftung und Aortencompression zur Lösung der vorliegenden Frage ganz ungenügende Methoden seien; ich habe mich dann auf die Nachprüfung der Befunde von HASENFELD und FENYVESSY beschränkt, und dementsprechend auch die Fragestellung anders formulirt.

Die Vergiftung wurde z. Th. durch Verabreichung per os, z. Th. durch subcutane Injection von 1 °/o Phosphoröl ausgeführt; die subcutane Injection ist jedoch viel weniger wirksam als die Verabreichung per os; denn mässige Verfettung erzielt man per os bei Dosen von 3—7 mgr. pro

Kilogramm Kaninchen, subcutan erst bei 9—15 mgr. Auch die intraperitoneale Injection habe ich einige Male angewendet. Die subcutane Injection wurde an allen Thieren an derselben durch Abschneiden der Haare kenntlich gemachten Stelle (an der Rückseite der Thorax neben der Wirbelsäule) ausgeführt. Die Untersuchung der Injectionsstelle nach dem Tode des Thieres ergab ausnahmslos Fehlen entzündlicher Erscheinungen. In einigen Fällen war 24 Stunden nach der Injection an der betreffenden Stelle noch deutlicher Phosphorgeruch bemerkbar.

Die intraperitoneale Injection scheint keine besonderen Vortheile zu bieten.

Anatomisches.

Ich muss auf Grund meiner Befunde an vergifteten Kaninchen mit Entschiedenheit der Angabe von Hasenfeld und Fennyvessy entgegentreten, dass durch Vergiftung mit den von ihnen angegebenen Dosen Verfettungen entstehen « *bis zu den extremsten Graden,... wie wir sie in der menschlichen Pathologie kaum jemals zu sehen bekommen.* » Ich habe mit der von Hasenfeld und Fenyvessy angegebenen Maximaldosis von 10 mgr. und mit grösseren und kleineren Dosen gearbeit, aber doch auffallend wenig hochgradige Verfettungen erhalten, nämlich 3 unter 33 Kaninchen. In der weitaus überwiegenden Zahl der mikroskopischen Untersuchungen war die Verfettung wohl deutlich aber doch durchaus mässig, fast ebenso oft aber habe ich überhaupt von Degeneration nichts entdecken können. Als hochgradig bezeichne ich die Degeneration dann, wenn sich in den Muskelfasern zahlreiche grössere Fetttropfen zeigen, und die Querstreifung nicht mehr sichtbar ist. Aber auch dann war die Verfettung bei weitem nicht so bedeutend, wie beim menschlichen Phosphorherzen, deren ich mehrere ad hoc untersucht habe, welche ich der Güte des Herrn Prof. Pal verdanke, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

An diesen Herzen, welche schon makroskopisch die Zeichen der höchsten Degeneration zeigten, war in der That eine enorme Verfettung eingetreten, die Muskelfasern waren von grösseren und kleineren Fetttropfen derart übersät, dass man kaum normales Protoplasma sehen konnte. Bei den Verfettungen, welche ich als hochgradig bezeichnet habe, überwog immer noch das normale Protoplasma und das Verhältnis zwischen normalem und degenerirtem Protoplasma ist eben, wie Krehl (31) hervorhebt, das wesentliche Moment bei der Beurtheilung der Funktionsfähigkeit eines degenerirten Gewebes. Ich kann daher die folgende Angabe von Hasenfeld und Fenyvessy durchaus nicht bestätigen : « Bei hochgradiger Verfettung waren manche Muskelfasern mit grösseren

Fetttröpfchen buchstäblich vollgestopft, so dass von der contractilen Substanz kaum etwas zu sehen war. *Die Fasern sahen aus wie mit Fetttröpfchen ausgefüllte Schläuche.* »

Wenn nun weiter HASENFELD und FENYVESSY angeben « Herz, Leber und Respirationsmuskeln seien wachsgelb gewesen », so dürfte hier wohl auch die gleichzeitig durch die Anämie bedingte Verfärbung der Gewebe sich geltend gemacht haben, die Möglichkeit der Verwechslung der Anämie mit geringgradiger Verfettung dürfte besonders für die durch die Compression der Aorta aus dem Kreislauf ausgeschalteten Bauchorgane nicht von der Hand zu weisen sein. Auch KREHL (1) macht auf diesen Irrthum aufwerksam : « So giebt z. B. der blutarme Herzmuskel oft ein Bild, welches dem des verfetteten vollkommen gleicht; und wenn gar Anämie und diffuse fettige Degeneration zu gleicher Zeit vorhanden sind, so schwankt man häufig, ob die eigenthümliche Färbung des Muskels mehr auf Anämie oder auf Verfettung zurückzuführen ist. » Das graugelbe Herzfleisch macht oft den Eindruck der höchsten Verfettung, doch belehrt die mikroskopische Untersuchung, dass die Degeneration durchaus nicht hochgradig ist.

Ich möchte daher geradezu das Gegentheil von dem behaupten, was HASENFELD und FENYVESSY angeben, nämlich, *dass so extreme Grade der Verfettung wie sie beim Menschen vorkommen, beim Kaninchen experimentell nicht zu erzeugen sind, wenigstens nicht mit den von den genannten Verfassern angegebenen Methoden.*

Abgesehen davon aber, dass uns die Phosphorvergiftung keine extreme Verfettung des Kaninchenherzens erzeugt, haftet ihrer Verwendung als Methode noch ein weiterer Uebelstand an, nämlich ihre Unzuverlässigkeit.

Wie aus der am Schlusse dieser Arbeit befindlichen Tabelle hervorgeht, besteht nämlich durchaus kein Parallelismus zwischen der Grösse der verabreichten Phosphordosis, und dem Grade der am Herzen gefundenen Verfettung, eine Thatsache, welche auch HASENFELD und FENYVESSY erwähnen. Umso nothwendiger erscheint es daher, in jedem einzelnen Falle das Herz histologisch zu untersuchen, denn der anatomische Befund allein ermöglicht es uns, die Erklärung für etwaige Abweichungen vom gewöhnlichen Versuchsverlauf zu finden.

Wenige Beispiele mögen genügen, um den Mangel eines Abhängigkeitsverhältnisses des Verfettungsgrades von der Giftdosis darzuthun : Die Kaninchen 40, 45 und 52 waren mit 10—15 mgr. Phosphor vergiftet worden und kamen erst 5—7 Tage nachher zum Versuch; trotzdem war am Herzen 52 *keine Spur von Verfettung zu sehen,* die Querstreifung war

überall deutlich erhalten, dagegen waren Leber und Nieren hochgradig degenerirt. Hier wie in allen andern Fällen wurden aus den Organen diejenigen Partien einer histologischen Untersuchung unterworfen, welche der Verfettung am meisten verdächtig schienen. Das Thier 40 hatte die Maximaldosis von H. u. F. erhalten und hatte 7 Tage gelebt; die mikroskopische Untersuchung ergab gleichwohl nur mässige Verfettung des Herzens und der Leber. Zwei andere Thiere (13 und 16) waren gleichfalls mit der Maximaldosis per os vergiftet worden und zeigten gleichwohl keine Verfettung des Herzens. Der Einwand, dass die Zeit von 48 Stunden zu kurz gewesen sei, um das Zustandekommen einer hochgradigen Verfettung zu ermöglichen, wird durch den Befund beim Thier 60 entkräftet, welches 48 Stunden nach Vergiftung mit der *Hälfte der Maximaldosis* eine hochgradige Fettdegeneration der Herzmuskelfasern aufwies.

Die Aufstellung von Hypothesen, welche uns diese, scheinbar jeder Regelmässigkeit entbehrenden Verhältnisse erklären sollen, halte ich für völlig überflüssig. Dass nicht, wie H. u. F. glauben, die verschiedene Füllung des Darmkanals die Schuld trage, beweist der Umstand, dass man bei der subcutanen Injection auch nicht besser daran ist. Es ist eben eine den Experimentatoren und Bakteriologen wohlbekannte Thatsache, dass Kaninchen sich zu toxikologischen Untersuchungen schlecht eignen. Dieser Umstand muss aber besonders dann schwer ins Gewicht fallen, wenn es sich darum handelt, die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit eines einzelnen Organes durch ein Gift zu studiren.

Versuchsanordnung.

In einem Punkte weicht meine Versuchsanordnung von der Hasenfeld's und Fenyvessy's ab. Ich habe nämlich nicht die Aorta descendens über das Zwerschfell ligirt, sondern den Aortenbogen zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der subclavia sinistra. Die Operationsmethode ist dieselbe wie bei der von Kussmaul und Tenner angegebenen Abbindung der Hirnarterieen.

Hasenfeld und Fenyvessy mussten 6-7 Rippen(!) doppelt abbinden und zwischen den Ligaturen durchschneiden, um die Aorta über dem Zwerchfell comprimiren zu können. Hasenfeld hat auch in seiner Arbeit mit Romberg diesen umständlichen Operationsmodus gewählt, während es doch bei weitem einfacher ist, einen Intercostalraum zu eröffnen, wodurch man genügend Raum gewinnt, um die Ligatur ausführen zu können.

Die hohe Ligatur schien mir jedoch mehrere wesentliche Vortheile zu



gewähren. Vor allem wurde durch die weitere Einschränkung des offenbleibenden Stromgebiets die Aufgabe für das Herz gesteigert und zugleich eine Fehlerquelle geringer gemacht, welche in dem störenden Einfluss der degenerirten Gefässe liegt. Durch die hohe Ligatur waren ja noch die eine subclavia und die Intercostalarterien ausgeschaltet. Der Hauptvortheil der hohen Ligatur lag jedoch darin, dass ich an nicht curaresirten Thieren arbeiten konnte. Die Verwendung des Curare, welches ein Gemenge noch ziemlich unbekannter Substanzen darstellt, kann die Vorgänge am Kreislaufsapparat in sehr störender Weise beeinflussen; so hatte unser, von Merck bezogenes Präparat, die Eigenschaft, den Blutdruck zu erhöhen; auch war ein die Kreislaufsorgane schädigender Einfluss nicht zu verkennen, welche auch aus der folgenden Tabelle entnommen werden kann, welcher Durchschnittszahlen von nicht vergifteten Thieren zugrunde liegen :

	nicht curaresirt	curaresirt
Mitteldruck	124	136
Maximaldruck nach der Compression	166	150
Drucksteigerung	42	17
Der Mitteldruck wurde wieder erreicht nach Minuten	20	4 1/2
Tod nach Minuten	55	19

Zwei nicht curaresirte Thiere, welche 2 Stunden nach der Ligatur der Aorta getödtet wurden, sind bei der Berechnung dieser Mittelzahlen nicht in Betracht gezogen worden. Die Curaresirung war schwach, zur Immobilisirung eben hinreichend.

Da nun unser Curare den Blutdruck steigert, welcher durch die Phosphorvergiftung gegen die Norm herabgesetzt worden war, so haben wir zwei in dem Grade ihrer Wirksamkeit unberechenbare, in entgegengesetztem Sinne wirkende Einflüsse vor uns, welche die wichtige Beurtheilung der Phosphorwirkung sehr hindern müssen; nicht besser steht es natürlich mit den den Blutdruck herabsetzenden Curaresorten.

Aber auch noch aus einem andern Grunde muss uns die Vermeidung der Curaresirung im Interesse der Reinheit des Versuches als wünschenswerth erscheinen. Die Curaresirung erfordert künstliche Athmung und durch diese werden Verhältnisse geschaffen, welche eine grössere Leistungsfähigkeit des Herzens vortäuschen können, als ihm bei normaler Athmung zukäme.

Ist der linke Ventrikel der durch die Compression der Aorta bedeutend gesteigerten Aufgabe nicht gewachsen, so erlahmt er, während der rechte, dessen Arbeit viel geringer ist, noch fortschlägt; die Folge dieser Incongruenz in der Arbeit der beiden Ventrikel ist eine Stauung im kleinen

Kreislauf. Wir können auch mit Sicherheit annehmen, dass die blutüberfüllte Lunge weniger gut athmet als die normale. Uebrigens hat GROSSMANN (22) gezeigt, dass Aortencompression die sofortige Verkleinerung der Athemexcursionen zur Folge hat(1). Die allmählig eintretende Kohlensäure-Ueberladung des Blutes wird dann natürlich auch sehr ungünstig auf das Herz wirken und so kommt es unter weiterer Stromverlangsamung im kleinen Kreislauf zur Ausbildung des Lungenödems. Es ist nun ohne weiteres verständlich, dass die künstliche Athmung, bei welcher in vollkommenen regelmässiger Weise Luft in die Lungen eingeblasen und wieder ausgesogen wird, einen günstigen Einfluss auf die Circulation ausüben wird. Ob dabei mechanische Verhältnisse die Hauptrolle spielen oder der Umstand, dass es nicht so leicht zu einer Sauerstoffverarmung des Blutes kommt, mag dahin gestellt bleiben. Jedenfalls wirkt die nach der Curaresirung durchgeführte künstliche Athmung dem Eintritt eines tödtlichen Lungenödems entgegen; ich will die Frage nicht erörtern, inwieweit die Aortencompression als solche imstande ist, Lungenödem zu erzeugen.

Ich habe bei 7 nicht curaresierten Thieren nach der Klemmung der Aorta 4 mal Tod durch Lungenödem beobachtet, dagegen bei 6 curaresirten nur einmal. Der Eintritt von Lungenödem nach Aortencompression ist ein wichtiger Indicator für die Kraft des linken Ventrikels und wir werden ihn nicht vermissen wollen.

Die Druckwerthe, welche ich nach der Aortencompression beobachtet habe, sind natürlich mit dem von HASENFELD und FENYVESSY nicht direct zu vergleichen, da verschiedene Versuchsbedingungen vorliegen. Doch wird das Verhältnis von gesunden und kranken Herzen dasselbe sein müssen.

Ich kann mich bezüglich der oft geschilderten Erscheinungen, welche am Kreislaufapparate nach der Compression der Aorta eintreten, kurz fassen. Sofort nach dem Verschluss der Aorta steigt unter lebhafter Unruhe des Thieres der arteriellen Druck um ein bedeutendes, doch erreicht er seinen höchsten Punkt erst etwas später.

Die Höhe der primären Drucksteigerung ist auch bei gleichen

(1) Ich habe bei einem normalen Kaninchen (51) die Veränderung der Athmung nach der hohen Aortenligatur beobachtet. Sofort nach der Ligatur verkleinerten sich die Athemexcursionen und zugleich steigerte sich die Athemfrequenz von 20 auf 25 in 15″, um dann wieder rasch abzunehmen. 6 1/2 Minuten nach der Ligatur betrug die Frequenz nur mehr 8, zugleich erfolgte plötzlicher Druckabfall unter Vaguspulsen. Das Thier wurde durch künstliche Athmung gerettet.



Versuchsbedingungen sehr verschieden, und somit bestätigt sich wieder die auch von HASENFELD und ROMBERG (18) hervorgehobene Thatsache, dass die Herzkraft der Kaninchen individuell sehr verschieden sei. So schwankt bei normalen nicht curaresirten Kaninchen, der *Mitteldruck* zwischen 102 und 142, der *Maximaldruck* zwischen 138 und 202, die *Drucksteigerungen* zwischen 26 und 68.

Auch die Zeit, nach welcher die Druckcurve ihren höchsten Punkt erreicht, ist sehr verschieden; sie schwankt bei normalen, nicht curaresirten Kaninchen zwischen 30 Secunden und 5 1/2 Minuten. Bei 3 normalen Thieren war überhaupt keine secundäre Drucksteigerung eingetreten, bei einem auf die Compression sofortiger Druckabfall gefolgt.

Von dem höchsten Punkt beginnt der Druck wieder zu sinken und erreicht sein Anfangsniveau nach 5 bis 38 Minuten. Auch diese Zahlen, welche sich wieder auf normale, nicht curaresirte Thiere beziehen, beweisen die grosse Verschiedenheit in den einzelnen Fällen. Das frühe Absinken des Drucks ist meist ein Zeichen der Herzinsufficienz, und ist bald vom Tode durch Lungenödem gefolgt (10 bis 16 Minuten nach der Aortencompression). Andernfalls sinkt der Druck weiter, noch etwas unter den Anfangswerth, und kann sich sehr lange Zeit annähernd auf derselben Höhe erhalten. Zwei nicht curaresirte Kaninchen habe ich 2 1/4 Stunden nach der Aortencompression getödtet. Dieses lange Ausdauern des Herzens bei ligirter Aorta spricht, wie ich schon oben hervorgehoben habe, gegen die Annahme, dass das Sinken des Drucks immer auf Herzinsufficienz zurückzuführen sei. Wenn wirklich Herzschwäche eintritt, erfolgt meist wenige Minuten nach dem Beginn des Absinkens der Tod.

Vergleichen wir nun die hier angeführten Zahlen mit denjenigen, welche wir unter gleichen Versuchsbedingungen bei Phosphorthieren erhalten, so ergiebt sich folgendes :

Der *arterielle Mitteldruck* ist bei den mit Phosphor vergifteten Thieren im allgemeinen gegen die Norm herabgesetzt : Er schwankt zwischen 30 und 127 bei den vergifteten(1), zwischen 102 und 142 bei den normalen Thieren. Dass für diese Herabsetzung des Druckes aber nicht das Herz verantwortlich gemacht werden kann, wird dadurch bewiesen, dass nach der Aortenklemmung noch beträchtliche Drucksteigerungen erzielt wurden.

---

(1) Diese und die folgenden Zahlen beziehen sich auf Thiere, bei denen die mikroskopische Untersuchung des Herzens unzweifelhaft Fettdegeneration nachgewiesen hatte; Phosphorthiere, bei denen keine Herzverfettung gefunden wurde, sind hier nicht berücksichtigt.



Im allgemeinem sind aber die *Druckmaxima* bei den Phosphorthieren bedeutend niedriger als bei den normalen. Sie schwanken bei den vergifteten Thieren zwischen 60 und 152, bei den normalen zwischen 138 und 202. In Durchschnittszahlen berechnet, ergiebt sich das Verhältnis von 132 : 171. H. und F. haben bei Thieren, welche hochgradige Herzverfettung aufwiesen, Druckmaxima zwischen 128 und 178 gefunden, das gäbe den Durschschnitt (aus 9 Zahlen) von 150. *Die hohe Aortenklemmung bedeutet nun aber eine weitaus grössere Aufgabe für das Herz, als die Klemmung im Thorax; trotzdem finden wir bei letzterer die höheren Maximaldruckwerthe, ein Beweis dass die Differenz zwischen der Kraft der normalen und verfetteten Herzen umso grösser, die Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des kranken Herzens umso augenscheinlicher wird, je grösser wir die Aufgabe für das Herz machen.*

Das ist aber ein sehr wesentlicher Moment, denn der Fehlschluss, dass das verfettete Herz nicht viel weniger kräftig sei als das normale, erklärt sich eben daraus, dass die Aufgabe noch zu weit von der physiologischen Grenze der Leistungsfähigkeit entfernt war.

Bei der hohen Ligatur ist aber die Herabsetzung des Druckmaximums wohl eine bedeutende zu nennen. Ich setze, der grösseren Uebersichtlichkeit halber, einige der betreffenden Zahlen hieher.

Nr	NORMALE HERZEN		Nr	VERFETTETE HERZEN	
	Mitteldruck	Druckmaximum		Mitteldruck	Druckmaximum
19	164	188	10	30	60
35	136	176	38	102	152
36	142	202	40	90	126
37	102	138	45	127	145
41	111	142	47	95	150
48	112	150	53	95	150
49	114	171	57	98	142

Während uns also die Betrachtung einer etwas grösseren Versuchsreihe deutlich die Schwächung der Herzkraft durch die Phosphorvergiftung zeigt, so können wir doch im einzelnen Fall aus den Versuchszahlen nicht schliessen, ob die Herzkraft des Thieres durch die Vergiftung gelitten hat oder nicht. Ausserdem steht das Versuchsergebnis nicht immer im Einklang mit dem anatomischen Befund. Einige Beispiele mögen dafür angeführt werden.

Die Versuchsthiere 32 und 38 sind vortreffliche Vergleichsobjecte. Sie sind beide annähernd gleich schwer, sind mit der gleichen Phosphordosis vergiftet worden, kamen nach derselben Zeit zum Versuch und wurden bei demselben nicht curaresirt; trotzdem zeigt die anatomische Unter-

suchung, das 32 ein normales, 38 dagegen ein hochgradig verfettetes Herz hatte (Tabelle A).

Vergleichen wir die Thiere 42 und 47 : sie haben annähernd gleiches Gewicht, kamen nach derselben Zeit zum Versuch und wurden bei demselben nicht curaresirt. Obwohl nun 47 eine 3 mal grössere Giftdosis bekommen hatte, als 42 und obwohl das Herz des Thieres 47 hochgradig verfettet gefunden wurde, während das Herz von 42 normal geblieben war, zeigt doch das scheinbar so schwer kranke Herz viel höhere Druckwerthe als das normale (Tabelle B).

Nun noch einen Vergleich in anderer Richtung. Wir vergleichen die Thiere 42 und 57. War früher die Giftdosis wesentlich verschieden, so ist es hier das Zeitintervall zwischen der Vergiftung und dem Versuch. 57 kam nach 6 Tagen zum Versuch, 42 schon nach 3 Tagen. Die histologische Untersuchung zeigte bei 57 hochgradige Verfettung. Trotzdem lieferte es höhere Druckwerthe als das normale Herz von 42 (Tabelle B).

Diese Vergleiche scheinen nun alles umzustossen, was ich früher über den Werth des Druckmaximum gesagt habe; *in der That zeigen sie, dass man aus einem einzelnen Versuch keinen Schluss ziehen darf, sondern immer nur grosse Versuchsreihen beurtheilen muss.* Denn schon unter normalen Verhältnissen sind die Schwankungen der Herzkraft bei verschiedenen Thieren so grosse, dass man nach Eintritt der Verfettung nie weiss, wie stark das Herz vor der Vergiftung war; betraf die Verfettung ein sehr kräftiges Herz, so kann es nun noch immer mehr leisten als ein normales, aber an sich schwaches Herz.

Wenn wir nun weiter an der Hand von Durchschnittszahlen finden, dass die Zeit, während welcher der Druck über den Ausgangsniveau erhalten wird, bei den vergifteten Thieren länger ist als bei den normalen, so erklärt sich diese paradoxe Thatsache zum Theil daraus, das bei den ersteren der Druck auch nach der Aortencompression niedriger ist als bei den normalen, andrerseits sind aber auch hier die Schwankungen bei gleichen Versuchsbedingungen enorme. Sie betragen 2—38 Mm. bei normalen, 2—66 Mm. bei vergifteten Thieren. Hier dürfte man nur aus sehr grossen Versuchsreihen Durchschnittszahlen berechnen, aber dazu ermuthigen eben die falschen Methoden keineswegs.

Dass dem Umstande, dass auch vergifteten Thiere lange mit ligirter Aorta leben können, keine Beweiskraft für die Leistungsfähigkeit des Herzens zukommt, habe ich bereits früher hervorgehoben. Zwei Phosphorthiere hielten die Ligatur länger als 2 Stunden aus.

Lungenöden trat 4 mal auf unter 7 nicht curaresirten normalen

und 4 mal unter 9 nicht curaresirten Phosphorthieren. Eine Erklärung für die paradoxe Thatsache, dass das Lungenödem percentuell häufiger bei den normalen Thieren eintritt, vermag ich nicht anzugeben; es müsste sich auch noch erweisen, ob das Verhältniss bei grösseren Versuchsreihen dasselbe bleibt. Das Lungenöden tritt ein bei folgendem Maximaldruck :

NORMAL		VERGIFTET	
Nr	Maximaldruck	Nr	Maximaldruck
41	144	42	104
39	162	40	126
49	182	45	145
36	202	47	150

Auch hier wieder sehen wir die Werthe des Maximaldruckes der vergifteten Thiere gegen die der normalen bedeutend herabgesetzt.

Bei der Würdigung der Unterschiede in den Kreislaufsverhältnissen der mit Phosphor vergifteten Thiere gegen die der normalen, werden wir vor allem die Herabsetzung sämmtlicher Druckwerthe ins Auge fassen müssen.

Wenn auch die Herabsetzung des Mitteldruckes vor der Compression der Aorta zum Theil gewiss auf Gefässveränderungen beruht, so werden wir für die Herabsetzung des Maximaldruckes wohl das Herz in erster Linie verantwortlich machen müssen, da nach der hohen Aortenligatur der weitaus grösste Theil der Gefässe ausgeschaltet ist. *In dieser Herabsetzung des Maximaldruckes aber liegt, wie ich oben aus einander zu setzen mich bemüht habe, ein untrügliches Zeichen der Schädigung der Herzkraft.* Dass diese letztere nicht deutlicher zum Ausdruck kommt, dass vor allem kein Parallelismus besteht zwischen Herzveränderung und Herzleistung, das ist vorderhand unerklärlich. Vielleicht liegt der Grund in uns derzeit noch unbekannten Wirkungen des Phosphors auf das Centralnervensystem.

Hasenfeld und Fenyvessy sprechen sich nicht klar darüber aus, ob sie das Bestehen von Gefässveränderungen bei der Phosphorvergiftung annehmen, oder nicht. Während sie (p. 6 des Separatabdrucks) noch behaupten, « die den Kreislauf so frühzeitig schwächende Wirkung des Phosphors vermieden » zu haben, gestehen sie (p. 20) zu, dass die Elasticität und Contractionsfähigkeit der Gefässe gelitten habe und nehmen gleich darauf (p. 21) an, « dass die etwas geringeren Blutdrucksteigerungen ihre Begründung in den Gefässveränderungen, nicht in einer verminderten Leistungsfähigkeit des verfetteten Herzmuskels finden. »

Die Beobachtung, dass bei vergifteten Thieren der Druck nach Lösung einer langdauernden Aortencompression sich vom paralytischen Stand nicht mehr erheben könne, kann ich wohl bestätigen, und sie würde sehr zu Gunsten der Annahme hochgradiger Gefässveränderungen sprechen; doch kann man derselbe auch bei nicht vergifteten Thieren finden. Auch S. MEYER (17) bezeichnet die Lösung einer langdauernden Aortencompression als einen « irreparablen » Eingriff in den Organismus des Kaninchens.

Eine andere Beobachtung schien jedoch für die Beurtheilung des Zustandes der Gefässe werthvoll zu sein. Es kommt nämlich, wie u. A., S. MEYER (17) und KNOLL beobachteten, nach Lösung einer kurzdauernden Klemmung der Aorta vor, dass der jäh abfallende Druck sich sofort wieder zu einer Höhe erhebt, die sogar die während der Klemmung bestehenden Werthe übersteigt. Dieses Phänomen tritt aber nur dann ein, wenn im Moment der Lösung wirklich das ganze Lumen der Aorta frei wird, und der Druck plötzlich absinkt. Entgegen der Angabe KNOLL's ist diese Erscheinung auch bei undurchschnittenem Rückenmarck zu beobachten. Wir werden wohl mit S. MEYER die Erklärung dieser Erscheinung darin suchen, dass die Gefässmuskeln, deren Nervenenden durch die Anämie in einen Zustand erhöhter Erregbarkeit gerathen sind, durch das plötzlich wieder in die Gefässe einströmende Blut zur Contraction gereizt werden, und dadurch den Druck umso höher heben, je energischer die Contraction ist.

Bei hochgradig veränderten Gefässen werden wir eine so heftige und prompte Reaction kaum erwarten können. Leider bringen meine Versuche in dieser Richting keine Aufklärung.

Ich habe das besprochene Phänomen mehrmals beobachtet nach Compression von 30 Secunden bis 2 Minuten Dauer, unter anderen auch bei zwei Phosphorthieren, von denen das eine deutliche Verfettung des Herzens zeigte, während das Herz des andern normal war; beide Thiere kamen 24 Stunden nach der Vergiftung zum Versuch.

Das so paradoxe Resultat der Untersuchungen von H. u. F., dass selbst hochgradige Verfettung des Herzens seine Leistungsfähigkeit nicht wesentlich beeinflusse, lässt sich demnach dahin richtig stellen, dass *mässige fettige Degeneration des Herzens eine geringe Einbusse an Arbeitskraft zur Folge hat*, welche aber wahrscheinlich noch zum grossen Theile durch die schon in der Norm auftretenden grossen individuellen Schwankungen verdeckt wird. Dabei ist aber nochmals zu betonen, dass höchstens die

primäre Drucksteigerung nach der Aortencompression als Maass der Herzarbeit angesehen werden kann.

Mit der Uebertragung der Resultate derartiger Versuche auf die menschliche Pathologie wird man natürlich sehr vorsichtig sein müssen.

Dass ein mässig verfettetes Herz wohl imstande ist, die normale Circulation aufrecht zu erhalten, wissen wir aus klinischen Beobachtungen. Dass ferner die Angabe von HASENFELD und FENYVESSY, dass « selbst bedeutende Grade der acuten Verfettung des Herzmuskels, während des Lebens nicht zu diagnosticiren sind, weil die Verfettung die Funktionen des Herzens nicht bemerkenswerth beeinflusst », falsch ist, weiss ebenfalls jeder Kliniker. Die Versuche von H. u. F. schienen diese Angabe experimentell zu stützen, es war das Ziel meiner Arbeit, die Unzulänglichkeit der angewendeten Methoden, und die Unrichtigkeit der aus den Versuchsergebnissen gezogenen Schlüsse darzulegen. Die Frage nach der Leistungsfähigkeit des fettig degenerirten menschlichen Herzens wird wohl durch das acute Experiment am Thier und durch so eingreifende Operationen, wie sie die Compression der Aorta darstellt, nicht zu lösen sein.

Zum Schlusse obliegt mir noch die angenehme Pflicht, dem supplirenden Vorstande des Instituts Herrn Prof. Dr A. BIEDL, für das Interesse, dass er meiner Arbeit entgegen gebracht hat, meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Wien, März 1901.



NORMALE KANINCHEN.

Nicht curaresirt

Nr	Gewicht in gr.	Druck vor der Compression	Druck nach der Compression	Druck-steigerung	Tod nach Minuten	ANMERKUNGEN
35	2900	136	176	40	135	Getödtet bei Druck = 55 mm.
36	2000	142	202	60	18 ½	Lungenödem.
37	1300	102	138	36	65	
39	1500	136	162	26	10 ½	Lungenödem.
41	1200	111	144	33	120	Getödtet, Lungenödem.
49	2600	114	182	68	23	Lungenödem.
51	1300	129	160	31	30	Getödtet.
			Curaresirt.			
19	2000	164	188	24	55	Schwach curaresirt.
22	1500	156	158	2	14	
23	1500	124	sofortiger Abfall		10 ½	
24	1850	142	162	20	17	
43	1350	120	136	16	6	Lungenödem.
48	16[illegible]0	112	150	38	12	Plötzlicher Herzstillstand in Diastole.

NORMALE HUNDE, *curaresirt.*

Nr	Gewicht in gr.	Druck vor der Compression	Druck nach der Compression	Druck-steigerung	Tod nach Minuten	ANMERKUNGEN
B	12000	134	216	82		
		83	166	83		
D	4500	122	188	66		
		116	180	64		
		105	160	55		
		80	124	44		
		58	118	60		
		36	92	56		
G	5300	178	248	70		Die letzte Compression wird nach 1 Stunde gelöst, worauf der Druck von 54 auf 28 absinkt und Herzstillstand eintritt, auf neuerliche Compression der Aorta tritt wieder Puls auf, nach der Lösung der Compression tritt der Tod ein.
		168	250	82		
		170	236	66		
		160	210	50		
		108	166	58		

Histologische Befunde.

A. Dosirung per os.

Nr	Gewicht in gr.	Dosis in milligr.	Tod nach Stunden	Herz	Leber	Niere	Druck vor der Compression	Druck nach der Compression	Druck-steigerung	Tod nach Minuten	Anmerkungen
10	1500	10	24	deutliche Fettdegeneration	stark degenerirt	deutlich degenerirt	30 16	60 62	30 46		
12	3100	10	2 × 24	stellenweise Fettdegeneration	»	mässig deg.	—	—	—	—	Spontan eingegangen während der Operation.
13	2700	10	2 × 24	meist normal, an einzelnen Stellen Verwischung d. Querstreifung	—	—	—	—	—	—	Spontan eingegangen während der Verbindung mit d. Kymogr.
16	2500	10	2 × 24	»	stark degen.	stark deg.	112	154	42	90	Curaresirt, durch Athmungsaussetzung getödtet.
17	3100	10	2 × 24	linker Papillarmuskel deutlich fettig degenerirt	»	»	—	—	—	—	Verblutet.
21	3650	10	2 × 24	normal	mässig deg.	mässig deg.	97	197	100	120	
25	1750	10	3 × 24	mässig verfettet, Querstreifung z. Th. gut erhalten	sehr stark verfettet	mässig deg.	—	—	—	—	Starke arterielle Blutung bei der Ligatur d. Aorta. Das Versuchsresultat wegen der verringerten Blutmenge nicht verwerthet.
32	1450	5	5 × 24	normal	normal	normal	94	148	54	135	Durch Verblutung getödtet bei Druck = 38 mm.
38	1650	7,5	5 × 24	hochgradig verfettet	sehr stark degenerirt	sehr deutlich degenerirt	102	152	50	120	Getödtet bei Druck = 54 mm.
40	2300	10	7 × 24	mässig, aber deutlich verfettet. Querstreif. z. Th. gut erhalten	mässig verfettet	—	90	126	36	60	Lungenödem.
59	2800	10	24	Stellenweise Spuren von Verfettung			134 107 104 10	212 190 200 116	78 83 96 106		
60	1800	5,4	2 × 24	ziemlich stark degenerirt	beträchtlich degenerirt	mässig deg.	—	—	—	—	Spontan eingegangen, trächtiges Thier.
61	2400	5	2 × 24	mässig aber deutlich verfettet	stark degenerirt	(Rinde) Spur. v. Verfettung	—	—	—	—	Spontan eingegangen.
Hund A	4200	20	6 × 24	deutlich aber mässig verfettet	Peripherie d. Läppchen stark verfett. Centra frei.	Stellenweise stark verf.	132 106	198 174	66 68		

Histologische Befunde.

B. SUBCUTANE INJECTION.

Nr	Gewicht in gr.	Dosis in milligr.	Tod nach Stunden	HERZ	LEBER	NIERE	Druck vor der Compression	Druck nach der Compression	Druck-steigerung	Tod nach Minuten	ANMERKUNGEN
42	1000	5	3 × 24	keine Verfettung	normal	normal	85	104	19	70	Lungenödem.
45	1150	10	6 × 24	deutlich verfettet	stark verfett.	mässig deg.	127	145	18	65	Durch Athmungsaussetzung getödtet; Lungenödem.
46	1300	20	3 × 24	stellenweise deutlich verfettet	»	ziemlich stark verfett.	—	—	—	—	Spontan eingegangen.
47	1250	15	3 1/2 × 24	hochgradig verfettet, keine Querstreifung sichtbar	»	»	95	150	55	60	Durch Athmungsaussetzung getödtet; Lungenödem.
50	2050	30	2 × 24	ziemlich grosse Fetttropfen in mässiger Zahl	»	»	—	—	—	—	Spontan eingegangen, trächtiges Thier.
52	1850	15	5 × 24	nicht verfettet, gute Querstreifung	stark degen. u. deutliche Fettinfiltrat.	»	—	—	—	—	Luftembolie während der Operation.
53	1950	30	24	deutlich, aber nicht hochgradig verfettet	stark verfett.	deutlich verfettet	95 102 107 110 93	150 160 152 140 147	55 58 45 30 54	60	Durch Erstickung getödtet.
56	900	4 1/2	2 × 24	nicht verfettet	»	stark verfett.	—	—	—	—	Spontan eingegangen.
57	1500	4 1/2	6 × 24	hochgradig verfettet	mässig deg.	mässig deg.	98 90 78	142 142 128	44 52 50	18 1/2	
58	3200	10	2 × 24	Verfettung deutlich, aber mässig; zahlr. feine u. grössere Tröpfchen bei erhaltener Structur.	stark verfett.	ziemlich stark verfett.	—	—	—	—	Spontan eingegangen, trächtiges Thier.
66	1800	36	16	nicht verfettet.	nicht verfett.	nicht verfett.	—	—	—	—	Spontan eingegangen.
Hund E	4500	22 1/2	24	keine Verfettung	stark verfett.	geringe Verfettung	Paralys.	—	—	—	Lungenödem schon zu Beginn des Versuches.

Histologische Befunde.

C. INTRAPERITONEALE INJECTION.

Nr	Gewicht in gr.	Dosis in milligr.	Tod nach Stunden	HERZ	LEBER	NIERE	Druck vor der Compression	Druck nach der Compression	Druck-steigerung	Tod nach Minuten	ANMERKUNGEN
62	2100	2	6 × 24	beginnende Verfettung; feinste Tröpfchen in den Muskelfasern	Stauung parenchym. Degenerat., keine Verf.	Stauung nicht verfettet	118 102 82	151 150 142	33 48 60		Die letzte Compression wird nach 1 Stunde gelöst wobei der Druck von 78 auf 22 und von da langsam weiter bis z. Abscisse sinkt.
63	2000	2	7 × 24	»	Spuren von Verfettung	nicht verfettet	126 116 104 26	156 156 144 110	30 40 40 84		Die letzte Compression wird nach 27 Secunden gelöst; Druckabfall von 84 auf 30 und von da weiter bis zur Abscisse (1).
64	1650	2,4	3 × 24	beträchtliche Verfettung	beträchtlich	nicht verfettet	—	—	—		Spontan eingegangen.
Hund F	2500	5	5 1/2 × 24	keine Verfettung	starke Fett-infiltration Degenerat. fraglich	stellenweise stark verfettet	62	62	—		Bei Athmungsaussetzung sofortiges Absinken des Carotisdruckes bei stark steigendem Vorhofdruck.

(1) Bei diesem Kaninchen, welches sich nach der Lösung der letzten Compression nicht mehr erholen konnte, war gleichwohl nach der Lösung der früheren Compressionen, der Druck nach vorübergehendem Abfall jäh zur früheren Höhe emporgeschnellt. Die Beziehung eines dieser Phänomene auf den Zustand der Gefässe scheint daher nicht zugänglich zu sein.

Litteratur.

1. KREHL : Archiv f. klin. Medicin, 51, p. 416.
2. H. MEYER : Archiv f. exp. Path., XIV, p. 313, 1881.
3. LITTEN : Virchow's Archiv, 70. Band.
4. NAUNYN : Archiv f. exp. Path., XVIII.
5. DUCCESCHI : Archives italiennes de biologie, Bd. 31, p. 232, 1899.
6. KLEBS : Virchow's Archiv, Bd. 33, p. 442.
7. LUNZ : *Ueber das Verhalten der Elasticität der Arterien bei Vergiftungen mit Phosphor, Quecksilber und Blei.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1892 (unter THOMA).
8. PÁL : Zeitschr. f. Heilkunde, XXI, p. 49, 1900.
9. » Jahrbuch d. Wiener Krankenanstalten, 1895.
10. » Wiener klin. Wochenschrift, 1896.
11. » *Ueber Gefässtod.* Wiener klin. Rundschau, 1899.
12. KOBERT : Lehrbuch der Intoxicationen.
13. HESSLER : Vierteljahrschrift f. gerichtl. Medicin, XXXV, p. 248; XXXVI, p. 10.
14. HASENFELD und FENYVESSY : Berl. klin. Wochenschrift, 1899, N° 4.
15. FUCHS : Zeitschrift für Heilkunde, 21. Band, p. 1.
16. LUDWIG und THIRY : Sitzungsberichte der kais. Akademie der Wissensch. Mathem.-Naturw. Klasse, 49. Bd., II. Abth., 1864.
17. S. MEYER : Ebenda, 3. Abth., Bd. 79, 1879, p. 87.
18. HASENFELD und ROMBERG : Archiv f. exp. Path., Bd. 39, p. 333.
19. HASENFELD : Berl. klin. Wochenschr., 1900, N° 50.
20. GROSSMANN : Zeitschr. f. klin. Medicin, 27. Bd., p. 189.
21. KAUDERS : Ebenda, 21. Bd., p. 71.
22. GROSSMANN : Ebenda, 16. Bd., p. 161.
23. TIGERSTEDT : Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufs, 1893.

Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine
de Montpellier.

Sur l'hémolyse par les glycosides globulicides, et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent

PAR

E. HÉDON.

Un certain nombre de corps du groupe des glycosides (comme solanine, saponine, digitaline, cyclamine) jouissent, comme on sait, de la propriété de dissoudre à de très faibles doses, les globules rouges du sang (1). Leur action extrêmement rapide à la température ordinaire, s'observe avec la plus grande simplicité lorsqu'on laisse tomber quelques gouttes de sang dans un tube à essai, contenant le poison dissous dans l'eau salée physiologique; pour une certaine dose, le sang *se laque* en quelques secondes. Or, lorsqu'on étudie par ce procédé la toxicité de ces divers agents hémolytiques, comparativement dans le sérum sanguin et dans une solution isotonique de chlorure de sodium, on constate qu'ils sont tous beaucoup moins toxiques dans le sérum. Si l'on prend comme unité de mesure toxique la dose nécessaire pour laquer quelques gouttes de sang dans la solution saline, on peut dire que le sérum *protège* contre *n* fois la dose toxique; ou bien on peut renverser la proposition et dire, en prenant pour unité de mesure la toxicité dans le sérum, que le poison est *n* fois plus toxique dans la solution saline. Quelle que soit la façon de

(1) L'action globulicide de ces poisons a été indiquée par différents auteurs : Kobert (saponine), Tufanow (cyclamine), Perles (solanine), Mayet (digitaline).



s'exprimer, il n'en reste pas moins vrai qu'il existe dans le sérum *quelque chose* qui empêche le poison d'agir sur le globule à des doses bien supérieures à celles qui laquent le sang instantanément dans les solutions salines. A quoi doit-on rapporter cette *action protectrice* du sérum?

Dans un récent travail paru dans ces Archives(1), J. POHL a signalé plusieurs faits très intéressants touchant la toxicité de la solanine pour les globules rouges. Il trouva d'abord que dans le sérum de différentes espèces animales les globules sanguins résistent à environ 4 fois la dose de solanine toxique dans l'eau salée. Puis il fut conduit à cette constatation que le phosphate acide de soude est un corps protecteur très énergique pour les globules vis-à-vis de la solanine. En effet, dans les solutions de phosphate de soude monobasique à 1 °/₀, les globules résistaient à 20 fois la dose toxique de solanine, et en ajoutant ce sel à du sérum, on pouvait lui conférer un pouvoir protecteur contre 50—100 fois la dose toxique dans l'eau salée. Cette action du phosphate de soude monobasique n'avait du reste rien de spécifique, car elle se montrait aussi pour d'autres sels acides, comme sulfate acide de sodium. D'autre part, le phosphate acide de soude n'exerçait aucune action analogue vis-à-vis des autres agents hémolytiques, comme la saponine, mais il se montrait aussi protecteur contre l'ichtyotoxique du sérum d'anguille.

Ces faits, il m'a été facile de les constater; mais quant à la déduction, que semble en tirer POHL, à savoir que le sérum tiendrait du phosphate acide de soude son action protectrice contre la solanine, je ne la crois pas acceptable. Il se peut, comme le dit cet auteur, que dans les phénomènes d'immunisation, à côté du principe de la neutralisation *chimique* du poison il y ait encore place pour un facteur *physique* intervenant comme obstacle à la pénétration du poison dans la cellule sensible. Mais dans le sérum, les substances qui jouent ce rôle vis-à-vis du globule ne sont en aucune façon les sels dissous, mais bien les matières albuminoïdes. L'action protectrice du phosphate acide de sodium pour les globules contre la solanine est un cas spécial qui n'a rien de commun avec la même action protectrice qu'exerce le sérum contre ce glycoside; les sels acides et d'une manière générale l'acidité du milieu intervient seulement ici pour modifier la substance du globule et la rendre moins perméable au poison. Le sérum agit autrement, et tandis que l'acidité du milieu n'a d'action protectrice que vis-à-vis de la solanine, les albuminoïdes du sérum protègent d'une

(1) J. POHL : *Ueber Blutimmunität.* Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VII, p. 1, 1900.

manière générale les globules contre *tous* les glycosides toxiques. C'est ce qui va ressortir des expériences suivantes (1) :

I. — ACTION PROTECTRICE DU SÉRUM POUR LES GLOBULES VIS-A-VIS DES GLYCOSIDES TOXIQUES.

Pour mesurer cette action protectrice du sérum, j'ai employé deux méthodes différentes. Dans la première, j'établissais comparativement la dose de substance toxique qu'il était nécessaire d'ajouter d'une part à une solution physiologique de chlorure de sodium et d'autre part à une même quantité de sérum pour laquer en quelques instants une quantité déterminée de sang. Pour toutes mes expériences j'employais 3 gouttes de sang pour 10 c.c. de solution saline ou de sérum. Dans la seconde méthode, après avoir déterminé la *solution limite toxique* dans l'eau salée, je cherchais quelle quantité de sérum il fallait y ajouter pour neutraliser l'action toxique.

1° *Solanine.* — Mes expériences, comme celles de POHL, montrèrent que dans le sérum la dose globulicide de solanine est environ quatre fois plus grande que dans l'eau salée physiologique. En effet, dans l'eau salée, la solution limite toxique de solanine (dissoute par acide acétique ou chlorhydrique dilué) était 0,002 gr. °/₀ environ pour les globules de bœuf, c'est-à-dire que trois gouttes de sang de bœuf déposées dans 10 c.c. de cette solution étaient laquées en quelques secondes et que, pour une dilution plus grande, la destruction globulaire ne se produisait que plus lentement ou incomplètement (2). Dans le sérum de bœuf, il fallait élever la dose de solanine à 0,008 gr. °/₀ pour détruire les globules (3 gouttes de sang pour 10 c.c. de sérum); encore cette destruction n'était-elle point très rapide.

2° *Saponine.* — La saponine que j'ai employée, détruisait les globules de bœuf avec un retard de quelques minutes (3) à la dose de 0,005 gr. p. 100 c.c.

---

(1) E. HÉDON : *Sur l'action globulicide des glycosides et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent.* C. R. Soc. Biologie. Août 1900.

(2) Dans ce que je désigne arbitrairement comme *limite toxique,* je fais donc intervenir le facteur temps, et je choisis comme limite la dose de poison capable de laquer très rapidement trois gouttes de sang dans un volume de 10 c.c. de solution. En réalité on ne saurait fixer une limite absolue, car les solutions limites étaient capables de laquer une quantité de sang un peu plus forte que celle qui était employée, et pour des doses de poison légèrement inférieures à la dose prise comme limite, le laquage se faisait encore et demandait seulement un peu plus de temps pour s'effectuer.

(3) Avec la saponine, le laquage du sang n'est pas aussi rapide qu'avec la solanine ou la cyclamine. Il y a toujours, même pour les doses un peu supérieures à la dose toxique limite, un temps perdu assez long.



dans l'eau salée (3 gouttes de sang pour 10 c.c. de cette solution). Les globules du chien se montrèrent plus sensibles. 0,004 gr. de saponine pour 100 c.c. cubes d'eau salée suffisait déjà pour les détruire. (Du reste, d'une manière générale les globules du chien sont plus sensibles aux agents hémolytiques que ceux des herbivores.) Dans le sérum de bœuf, il fallait pousser la quantité de saponine à un taux beaucoup plus élevé pour déterminer la globulolyse. A la dose de 0,06 gr. pour 100 c.c., la protection était complète; 3 gouttes de sang de bœuf dans 10 c.c. d'un tel sérum saponiné se déposaient dans le tube à essai sans laisser diffuser la moindre quantité d'hémoglobine, même après 14 heures. Dans une autre expérience la protection était aussi complète contre une dose de saponine atteignant 0,08 gr. pour 100 c.c. de sérum. En élevant la proportion à 0,12 %, le laquage du sang demandait 2 heures pour être complet. Le sérum de bœuf protège donc les globules du même animal contre environ 15 à 16 fois la dose toxique dans l'eau salée.

Cette action protectrice est notablement plus forte pour le sérum de chien. En effet, les globules de cet animal résistèrent dans un sérum contenant 0,1 % de saponine, soit 25 fois la dose toxique dans l'eau salée. Dans une autre expérience, ils résistèrent à une dose de 0,12 gr. de saponine pour 100 c.c. de sérum, soit 30 fois la dose toxique, et à 0,16 % le laquage n'était complet qu'au bout de deux heures.

Par contre, le sérum de lapin possède une action beaucoup moins efficace. Dans l'eau salée la dilution toxique de saponine pour les globules de cet animal est d'environ 0,004 gr. %. Dans le sérum la limite toxique est déjà atteinte à 0,04 %. La protection ne s'effectue donc que contre 10 fois au plus la dose toxique.

L'étude de cette action protectrice du sérum contre la saponine au moyen de la seconde méthode indiquée plus haut, donna les résultats suivants :

Dans une série de tubes contenant 10 c.c. d'une solution de saponine dans l'eau salée physiologique, au titre de 0,008 gr. de saponine pour 100 c.c. d'eau salée (par conséquent, notablement supérieur à la dose toxique), on ajoute des quantités progressivement croissantes de sérum de bœuf, et dans tous trois gouttes de sang de bœuf.

Solution de saponine à 0,008 gr. p. 100 c.c. d'eau salée (NaCl 0,9 %)	+	Sérum de bœuf	
10 c.c.	+	0 c.c.	Laquage rapide et complet en quelques minutes.

Solution de saponine à 0,008 gr. p. 100 c.c. d'eau salée (NaCl 0,9 %)	+	Sérum de bœuf	
10 c.c.	+	0,1 c.c.	Laquage graduel plus lent que dans eau salée pure.
10 c.c.	+	0,2 c.c.	Id.
10 c.c.	+	0,3 c.c.	La destruction globulaire ne commence qu'au bout de deux heures.
10 c.c.	+	0,4 c.c.	Protection complète des globules qui se déposent inaltérés.

Ainsi, il suffit d'ajouter une proportion de 4 % de sérum de bœuf à une solution toxique de saponine pour annuler complètement l'action globulicide, et cette proportion est encore exagérée, car dans l'exemple précédent la solution employée était hypertoxique.

3° *Cyclamine.* — Pour rechercher la limite toxique de ce poison pour les globules en eau salée, on fit une solution à 0,2 % gr. Après filtration pour séparer un résidu insoluble, on constata qu'il suffisait d'ajouter 0,1 c.c. de cette solution à 10 c.c. d'eau salée physiologique pour laquer trois gouttes de sang de bœuf en deux minutes et trois gouttes de sang de chien en quelques secondes. Avec 0,05 c.c. p. 10 c.c. d'eau salée, les globules de bœuf résistaient assez longtemps, mais finissaient encore par se détruire, ceux du chien étaient dissous en cinq minutes. D'après ces essais nous pouvons admettre comme dilution limite toxique dans l'eau salée, la solution renfermant 0,001 gr. à 0,002 gr. de cyclamine dans 100 c.c. d'eau salée.

Or, dans le sérum de bœuf une proportion de 0,04 gr. de cyclamine pour 100 c.c. de sérum est insuffisante pour détruire les globules du bœuf, et en élevant la dose à 0,044 gr. le laquage n'est que graduel. La protection s'effectue donc contre plus de 20 fois la dose toxique dans l'eau salée.

Dans le sérum de chien, il faut pousser la dose de cyclamine à 0,06 gr. pour 100 c.c. de sérum pour obtenir un laquage lent et tardif des globules du chien. Au dessous de cette dose, protection complète. Celle-ci s'effectue donc contre environ 60 fois la dose toxique dans l'eau salée.

En étudiant cette action protectrice par la seconde méthode, on constate qu'il suffit d'ajouter à la solution limite toxique dans l'eau salée (renfermant par conséquent 0,002 gr. de cyclamine p. 100 c.c. d'eau salée) une proportion de environ 2 % de sérum de bœuf pour annuler l'action globulicide. On a en effet :

Solution de cyclamine à 0,002 gr. p. 100 c.c. d'eau salée	+	Sérum de bœuf	+ 3 gouttes sang de bœuf.
10 c.c.	+	0 c.c.	Globules laqués en 2 minutes.
10 c.c.	+	0,1 c.c.	Laqués graduellement en deux heures.
10 c.c.	+	0,2 c.c.	Protégés presque complètement.
10 c.c.	+	0,3 c.c.	Protection complète.

4° *Sapotoxine.* — Beaucoup moins globulicide que les corps précédents, la sapotoxine employée ici laquait les globules de bœuf dans l'eau salée à la dose de 0,01 gr. pour 100 c.c. en deux minutes environ. Dans le sérum de bœuf la dose devait être beaucoup plus considérable, mais je n'ai pas déterminé la limite toxique ; j'ai constaté seulement qu'une dose de 0,06 gr. pour 100 c.c. de sérum était insuffisante, mais qu'à 0,2 gr. elle amenait un laquage rapide ; la solution limite toxique dans le sérum est donc comprise entre ces chiffres.

5° *Digitaline.* — La digitaline que j'ai employée avait un pouvoir globulicide considérable(1). Pour les globules de bœuf la solution toxique était atteinte à la dose de 0,0008 gr. pour 100 c.c. d'eau salée. Dans le sérum de bœuf une dose de 0,012 gr. pour 100 c.c. était à peine suffisante : le laquage ne commençait qu'après un retard de six heures. La protection s'exerçait donc contre 15 fois environ la dose toxique dans l'eau salée.

Ces expériences démontrent par conséquent que tous ces glycosides globulicides ont une action hémolytique beaucoup moins forte dans le sérum que dans l'eau salée isotonique. On peut traduire ce fait en disant que le sérum exerce une action protectrice sur les globules rouges. Cette action protectrice est plus ou moins efficace suivant la nature de ces substances globulicides, et aussi suivant les sérums ; elle se montre particulièrement intense contre la saponine et la cyclamine, et pour le sérum de chien.

Les différents sérums, disons-nous, n'ont pas le même pouvoir protecteur, mais de plus l'expérience montre que les globules d'une espèce déterminée ne sont pas mieux protégés par leur propre sérum, mais bien par des sérums étrangers et surtout par des sérums appartenant à des espèces très éloignées.

(1) C'était une digitaline d'origine allemande. On sait par les travaux de M. Mayet (Arch. de physiologie normale et pathologique 1883) que toutes les digitalines sont loin d'avoir le même pouvoir globulicide. Cet auteur trouva notamment que la digitaline d'Homolle et Quevenne ne possédait pas l'action hémolytique prononcée des digitalines d'origine allemande (digitalines de Markar et de Merck).

II. — Action protectrice des divers sérums sur les globules d'espèces différentes.

Le chauffage du sérum à 60—65°C. pendant plusieurs heures et à plusieurs reprises, ne lui enlève absolument rien de ses qualités protectrices, et même il paraît y gagner légèrement. Comme à cette température les propriétés hémolytiques propres des sérums pour les globules d'espèces différentes sont abolies, il en résulte que les sérums ainsi chauffés peuvent servir pour étudier comparativement leur action protectrice sur les globules d'une espèce déterminée.

C'est ainsi que le sérum de bœuf chauffé protège les globules de chien contre la saponine, la cyclamine, etc., et inversement le sérum de chien les globules de bœuf. Cette expérience permet de déterminer lequel de ces deux sérums est le plus efficace. En voici le résultat pour la saponine.

A) *Sérum de bœuf chauffé à 60°C. pendant une heure et globules de chien.* — A la dose de 0,16 gr. de saponine pour 100 c.c. de sérum, le laquage se fait en une heure; il ne se produit plus à la dose de 0,12 gr. pour 100 c.c. de sérum(1). Donc protection contre environ 30 fois la dose toxique dans l'eau salée, c'est-à-dire à peu près la même qu'avec le sérum de chien pour les globules du même animal.

B) *Sérum de chien chauffé à 60°C. pendant une heure et globules de bœuf.* — A la dose de 0,2 gr. de saponine pour 100 c.c. de sérum, protection complète; à 0,24 gr. de saponine pour 100 c.c. de sérum laquage tardif. Donc protection contre environ 40 fois la dose toxique dans l'eau salée, c'est-à-dire notablement supérieure à celle que confère le sérum de bœuf pour les globules du même animal.

On voit donc que le sérum de bœuf ne protège pas les globules du chien contre la saponine plus fortement que le sérum du chien, mais que celui-ci par contre exerce vis-à-vis des globules de bœuf une action protectrice plus forte que le sérum de bœuf.

Le sérum des oiseaux présente les mêmes qualités préservatrices contre les glycosides que celui des mammifères. Ainsi dans le sérum de canard chauffé à 60°C., les globules de bœuf résistent à des doses de 0,088 gr. de cyclamine pour 100 c.c. de sérum (plus de 40 fois la dose toxique). Mais les sérums les plus actifs sont ceux des animaux à sang froid. Le sérum de grenouille par exemple, et surtout celui d'anguille sont

(1) Les globules se précipitent assez rapidement au fond des tubes et sont légèrement agglutinés. Mais en remélangeant, l'agglutination est facilement détruite et la diffusion de l'hémoglobine ne se produit pas après nouvelle précipitation des globules.



particulièrement bien doués, ainsi que cela ressort des expériences comparatives suivantes.

c) *Action protectrice du sérum des animaux à sang froid pour les globules de mammifères.*

Saponine. — On fait une solution à 0,01 gr. de saponine dans 100 c.c. d'eau salée. Dans 10 c.c. de cette solution trois gouttes de sang de bœuf se laquent en une minute; la dose de saponine y est à peu près deux fois supérieure à celle que nous avons admise comme limite toxique. L'addition à 10 c.c. de cette solution de 0,3 c.c.—0,4 c.c.— 0,5 c.c. de sérum de bœuf ne protège pas du tout. Avec 0,6 c.c. il n'y a qu'un léger retard du laquage. Le sérum de chien se montre plus actif : il suffit d'en ajouter 0,4 c.c. pour préserver trois gouttes de sang de bœuf pendant deux heures. Mais les sérums de grenouille et d'anguille le sont encore plus ; car 0,3 c.c. de sérum de grenouille dans les mêmes conditions expérimentales exerce une protection complète, et pour le sérum d'anguille chauffé à 60°C., il suffit de 0,2 c.c. pour garantir les globules de bœuf et même 0,1 c.c. empêche déjà le laquage pendant deux heures.

Cyclamine. — Les expériences comparatives avec les sérums (préalablement chauffés) de bœuf, de chien, de grenouille et d'anguille, exécutées dans des conditions analogues aux précédentes, donnent des résultats semblables pour la cyclamine :

Solution NaCl à 0,9 % +	Solution cyclamine à 0,2 %	+ Sérum de bœuf +	3 gouttes de sang de bœuf.
10 c.c.	0,1 c.c.	0 c.c.	Globules laqués en 3'.
10 c.c.	0,1 c.c.	0,1 c.c.	Laqués peu à peu en 2 heures.
10 c.c.	0,2 c.c.	0,1 c.c.	Laqués rapidement.
		Sérum de chien	
10 c.c.	0,1 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète pendant 15 heures.
10 c.c.	0,2 c.c.	0,1 c.c.	Laquage rapide.
		Sérum de grenouille	
10 c.c.	0,1 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète.
10 c.c.	0,2 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète.
10 c.c.	0,3 c.c.	0,1 c.c.	Laquage rapide.
		Sérum d'anguille	
10 c.c.	0,1 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète.
10 c.c.	0,2 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète.
10 c.c.	0,3 c.c.	0,1 c.c.	Protection complète.
10 c.c.	0,4 c.c.	0,1 c.c.	Laquage lent.

Ainsi une proportion de sérum de grenouille de 1 % dans l'eau salée suffit pour annuler 2 fois la dose toxique de cyclamine pour les globules de

bœuf, et la même proportion de sérum d'anguille est presque suffisante contre 4 fois cette dose, alors qu'avec le sérum de chien elle se montre tout juste efficace pour contrebalancer l'action de la dose limite et inefficace avec le sérum de bœuf.

Le sérum d'anguille dépourvu par un chauffage préalable de son action hémolytique propre, exerce donc sur les globules de bœuf une action protectrice contre la saponine et la cyclamine au moins quatre fois supérieure à celle du sérum de chien(1). C'est ce qui ressort encore des expériences suivantes :

Sérum de chien +	Solution cyclamine à 0,2 % dans eau salée	+ 2 gouttes de sang de bœuf.
1 c.c.	0,5 c.c.	Globules protégés.
1 c.c.	1 c.c.	Laqués en peu de temps.
Sérum d'anguille		
1 c.c.	1 c.c.	Protection compl. même après 12 h.
1 c.c.	2 c.c.	Protection compl. même après 12 h.
1 c.c.	3 c.c.	Laqués tardivement.

J'ajoute que le sérum d'anguille exerce aussi une protection énergique contre la solanine.

III. — Influence de la composition et de la réaction du milieu sur l'action globulicide des glycosides.

Quand on étudie l'action hémolytique des glycosides, dont il vient d'être question, dans différents milieux salins neutres, on constate que leur pouvoir toxique est sensiblement le même que dans la solution physiologique de chlorure de sodium. L'élévation de la tension osmotique des solutions n'a aucune influence. La consistance plus ou moins visqueuse des milieux par addition de corps sirupeux n'exerce non plus aucune action protectrice notable. Le sang se laque également, et tout aussi vite, dans les solutions de corps non électrolytes, comme glycose ou saccharose(2). Mais il est une qualité du milieu qui exerce une influence non douteuse sur l'action toxique de certains de ces poisons : c'est sa réaction acide ou alcaline. Cette influence est surtout évidente pour la solanine; elle est à peine appréciable ou nulle pour les autres glycosides.

(1) Les globules d'anguille ne sont d'ailleurs pas plus résistants à la cyclamine que ceux de mammifères (globules lavés à l'eau salée pour les débarrasser de leur sérum). Par contre ils sont très résistants à la solanine.

(2) Cependant j'ai constaté dans une expérience que dans une solution de saccharose ou de mannite à 7,5 %, la dose de solanine nécessaire pour laquer les globules de bœuf devait être un peu plus forte que dans l'eau salée isotonique.



Solanine. — Comme l'a indiqué POHL, dans une solution de phosphate acide de sodium à 1 %, les globules résistent à une dose de solanine vingt fois supérieure à la dose toxique dans l'eau salée. Mais il faut ajouter que, dans une solution à ce titre, la substance globulaire doit être grandement modifiée, car, au bout de quelques heures, les globules déposés au fond des tubes prennent une couleur brunâtre(1). Il faut abaisser la teneur du milieu en phosphate acide de soude à un chiffre beaucoup moins élevé pour que les globules conservent leur coloration normale. L'action protectrice de ce sel pour les globules contre la solanine n'en est pas moins évidente, quoique moins accusée.

J'ai constaté en outre que tous les acides libres et divers composés organiques acides possèdent également le même pouvoir. Ainsi dans la solution physiologique de NaCl, l'addition d'une petite quantité d'HCl centi-normal (soit 1 c.c. HCl à 0,0365 % ajouté à 9 c.c. de la solution saline) annule l'effet globulicide d'une quantité de solanine 6 à 7 fois supérieure à la dose toxique en milieu neutre. Les amines acides, glycocolle, asparagine, sont aussi des agents antitoxiques. Par exemple, dans un mélange de 5 c.c. d'une solution de glycocolle à 4 p. 100 (dissous dans l'eau salée) et 1 c.c. d'une solution de solanine à 0,1 %, les globules de bœuf se déposaient sans laisser diffuser trace d'hémoglobine, même après 20 heures, et en élevant la dose de solanine à 2 c.c., au bout du même temps, le laquage n'était que partiel (alors qu'il suffisait d'ajouter 0,2 c.c. de la solution de solanine à 10 c.c. d'eau salée pour dissoudre instantanément 3 gouttes de sang). Dans les solutions d'asparagine à 4 % les globules résistent à des doses encore plus fortes de solanine (40 fois la dose toxique), mais ils prennent une couleur brunâtre comme dans les sels acides. Les solutions de glycocolle et d'asparagine ont une réaction fortement acide au papier de tournesol (plus pour l'asparagine que pour le glycocolle). Mais cette réaction est moins intense pour la tyrosine et très faible pour la taurine; aussi l'action protectrice de la tyrosine est-elle peu marquée, et celle de la taurine presque nulle.

Ainsi, toutes ces constations montrent que l'***acidité du milieu*** est un obstacle à l'action globulicide de la solanine. Quel est maintenant l'effet de l'***alcalinité?***

L'alcalinité du milieu est au contraire une condition favorisante. Si

(1) POHL signale bien cette modification de l'hémoglobine dans les solutions de sulfate acide de soude qui sont également protectrices, mais il semble ne pas accorder la même action altérante au phosphate acide de soude.

bien que lorsque dans une solution de solanine inférieure à la dose toxique, et dans laquelle les globules demeurent intacts pendant un temps très long, on vient à ajouter une très faible quantité d'une solution de soude centi-normale (incapable à elle seule de détruire les globules), l'action globulicide apparaît rapidement. Les sels alcalins ont la même action adjuvante : aussi tandis que le phosphate de soude monobasique possède l'action empêchante précédemment signalée, le phosphate de soude bibasique, non seulement n'a aucun pouvoir protecteur, mais possède même une action favorisante très marquée sur l'hémolyse par la solanine.

Saponine. — L'acidité ou l'alcalinité du milieu ne paraît avoir aucune influence sur l'activité hémolytique des autres glycosides toxiques. Ni les acides libres, ni les sels acides n'exercent la moindre atténuation du pouvoir globulicide de la saponine, de la cyclamine et de la digitaline. Cependant pour la saponine on peut arriver à démontrer que l'alcalinité du milieu est une condition défavorable à son action, et l'acidité par contre une condition favorable : c'est l'inverse par conséquent de ce qui a lieu pour la solanine. Mais ici il s'agit de phénomènes peu marqués et qu'on n'arrive à mettre en évidence qu'en employant la dose toxique limite de saponine.

Par exemple dans une série de tubes à essai contenant 10 c.c. d'une solution de saponine au titre de 0,004 gr. pour 100 c.c. d'eau salée, trois gouttes de sang de bœuf se laquent complètement en 50 minutes. Le laquage est plus rapide et se fait en une demi-heure, si la solution a été acidifiée par une faible proportion d'HCl centi-normal; au contraire, il est retardé pendant 2 heures si l'on a ajouté une petite proportion de soude. Mais dans tous les cas, la destruction globulaire arrive toujours à se produire complètement, et ce n'est jamais qu'un retard du laquage qu'il est donné d'observer dans ces milieux alcalins.

Parmi les nombreux sels dont j'ai essayé l'action sur la propriété hémolytique de la saponine, je n'en ai trouvé qu'un qui eut une influence protectrice marquée pour les globules de bœuf : c'est le borate de soude (biborate). Ce sel agit sans doute par son alcalinité, mais il est plus efficace qu'une solution de soude libre, et d'ailleurs à une certaine concentration, il constitue un milieu isotonique pour les globules de bœuf, ce qui fait qu'il peut être employé pur, en solution aqueuse. Si dans une solution de biborate de soude à 2,5 %, on ajoute la dose de saponine qui représente la limite toxique dans l'eau salée, les globules de bœuf paraissent complètement protégés pendant plusieurs heures, et le laquage ne commence que très tardivement, lorsque les globules se sont presque entièrement déposés.



Pour les doses un peu plus fortes de saponine, l'action protectrice du borate se manifeste encore par un retard notable du laquage.

Mais cette action protectrice du borate de soude et de l'alcalinité du milieu ne peut se démontrer que pour des globules peu sensibles aux alcalis, comme c'est le cas pour les globules de bœuf. L'expérience échoue complètement avec les globules de chien qui sont très sensibles à l'action des alcalis et se détruisent d'ailleurs dans les solutions de borate de soude pures. Avec les globules du chien, le borate de soude ne peut donc être protecteur contre la saponine, et au contraire son action vient s'ajouter à celle de ce poison, ce qui fait que l'expérience donne un résultat précisément inverse de celui que l'on obtient en se servant de globules de bœuf.

Mécanisme de l'action protectrice des acides contre la solanine. — Par quel mécanisme les globules sont-ils protégés contre la solanine par les acides libres, les sels acides, les amines acides, et d'une manière générale par l'acidité du milieu. Pohl a seulement effleuré cette question; il a bien montré que dans les mélanges de solanine et de phosphate acide de soude qui ne possèdent aucune action hémolytique, la solanine peut être extraite par l'alcool, et que dans ce cas « *d'immunité du sang* » il n'existe par conséquent aucune combinaison chimique entre le corps toxique et le corps antitoxique; mais il n'a pas recherché pourquoi l'acidité du milieu confère au globule la propriété de résister à la solanine. Or cela tient uniquement, à mon avis, à ce que la substance globulaire forme avec le composé acide une combinaison plus difficilement attaquable par la solanine. Il est en tous cas facile de démontrer que c'est sur la substance du globule que porte l'action de l'acide.

Dans un tube contenant 10 c.c. d'eau salée physiologique, on ajoute 0,5 c.c. d'une solution d'HCl centi-normale et 3 gouttes de sang de bœuf, puis on centrifuge et, après dépôt des globules, on décante le liquide pour le remplacer par de l'eau salée. Après avoir répété cette opération plusieurs fois, de manière que les globules aient été suffisamment lavés, on ajoute la solution toxique de solanine. Or les globules ne s'y dissolvent point, et après 15 heures se déposent sans laisser diffuser la moindre trace d'hémoglobine. Même résultat en employant le phosphate acide de soude. Quelques gouttes de sang de bœuf sont mélangées avec une solution de phosphate de soude monobasique à 1 %, puis aussitôt centrifugés et lavés plusieurs fois à l'eau salée (à quatre reprises). Après ces lavages on pouvait admettre que la proportion du sel acide retenue dans leurs interstices devait être infinitésimale. Or ces globules résistaient à 10 fois la dose toxique de solanine dans l'eau salée.

Par conséquent des globules qui ont subi l'action d'un acide ou d'un sel acide, gardent, malgré des lavages répétés, la propriété de résister en milieu neutre à des doses toxiques de solanine; ils ont donc été impressionnés par l'acide et ont gagné de ce fait une certaine *immunité*. Sans doute leur résistance est moins grande qu'en milieu acide; mais on ne peut guère s'attendre à ce qu'il en soit autrement, car chaque lavage doit leur enlever une certaine proportion d'acide, et il est possible qu'à la longue, si l'on répétait assez souvent ces lavages, ils perdraient complètement leur qualité de résistance. L'acide, en effet, n'est point lié fortement à la substance globulaire; car, lorsque dans une solution toxique limite de solanine, où les globules restent inaltérés grâce à la présence d'une petite quantité d'HCl centi-normal, on vient à ajouter exactement la quantité de soude centi-normale nécessaire pour saturer l'acide, le laquage se produit immédiatement.

Si des globules impressionnés par un acide conservent en milieu neutre assez d'acide pour résister aux doses toxiques de solanine, par contre les globules rendus plus fragiles par un alcali, perdent leur sensibilité plus grande à la solanine quand on les transporte en milieu neutre. Si donc la sensibilisation des globules en milieu alcalin tient à une combinaison de la substance globulaire avec l'alcali, cette combinaison est moins stable que la liaison avec l'acide, puisqu'il suffit de lavages à l'eau salée pour la détruire.

On a pu remarquer dans le dernier numéro de ces Archives, que M. BASHFORD(1) a constaté comme moi l'action entravante des acides et l'action favorisante des alcalis pour la toxicité de la solanine, mais qu'il en donne une explication différente de la mienne. Pour M. BASHFORD, les sels de solanine ne seraient pas globulicides, mais bien la solanine, et si les globules se détruisent dans la solution physiologique de chlorure de sodium contenant un sel de solanine, cela tient à ce que ce dernier se dissocie, mettant la solanine en liberté. Les acides auraient pour effet d'empêcher ou d'atténuer cette dissociation, et les alcalis produiraient l'effet inverse. D'après cet auteur, ce serait donc sur l'agent toxique lui-même que porterait l'action de l'acide et de l'alcali, et non sur le globule, contrairement à ce que j'avais admis. Pourtant M. BASHFORD reconnait comme exacte, pour l'avoir répétée, mon expérience dans laquelle des globules traités par un acide, puis lavés à l'eau salée, sont devenus résistants à la solanine. Mais pour lui, cela

(1) ERNEST F. BASHFORD: *Ueber Blutimmunität*. Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. VIII, p. 101, 1901.



tient à ce que l'acide retenu par les globules devient libre et diffuse dans le milieu, lorsque ces globules sont transportés dans la solution toxique.

L'interprétation de M. BASHFORD ne me paraît pas devoir être admise. Il est en effet facile de démontrer que les globules impressionnés par le phosphate acide de soude, puis lavés à l'eau salée, doivent leur immunité au phosphate qu'ils ont fixé, et non à la petite quantité de ce sel qu'ils laissent diffuser dans le milieu toxique. Des globules de bœuf plongés dans une solution de phosphate acide de soude à 1 % (dans l'eau salée), puis centrifugés immédiatement et lavés à plusieurs reprises, résistent, comme nous l'avons dit, à de fortes doses de solanine. Or, si après les avoir laissé plusieurs heures en contact avec les solutions toxiques, on les centrifuge, et si on essaye alors la toxicité du liquide décanté pour les globules normaux, on constate que ceux-ci s'y dissolvent immédiatement. Ainsi dans une série de tubes contenant 10 c.c. d'eau salée avec des doses croissantes de solanine (acétate) jusqu'à 8 fois la dose toxique, on laisse tomber trois gouttes de sang de bœuf traité au phosphate acide de sodium. Dans tous les tubes les globules se déposent inaltérés. Au bout de quatre heures, on achève la précipitation par centrifugation, et le liquide de chaque tube est décanté et transvasé dans une nouvelle série de tubes ; dans chacun de ceux-ci on introduit alors trois gouttes de sang défibriné frais, et on voit ces globules normaux se laquer presque instantanément. La quantité de phosphate qui avait diffusé dans le milieu était donc insuffisante pour annuler l'effet toxique de la solanine qui s'y trouvait conjointement; et par conséquent c'était bien au phosphate acide de soude endo-globulaire que les globules devaient leur immunité. En réalité les globules ont une très grande affinité pour le phosphate acide de soude, et, quand ils en sont imprégnés, ils retiennent énergiquement ce sel, du moins en milieu neutre.

D'autre part, il est également aisé de s'assurer que les alcalis doivent agir en sensibilisant le globule, plutôt qu'en favorisant la dissociation du sel de solanine. En effet la solanine pure n'est pas si insoluble dans l'eau que l'on ne puisse en dissoudre une quantité suffisante pour détruire une petite quantité de globules (en solution de NaCl ou de saccharose isotonique). Dans ces conditions une dose légèrement hypotoxique devient fortement globulicide, si l'on ajoute au milieu une trace d'alcali ou une petite proportion de sels alcalins. Ici, il ne saurait être question de dissociation (1).

(1) E. HÉDON : *Sur l'hémolyse par la solanine et les conditions de milieu qui la favorisent ou l'empêchent.* Soc. de Biologie, 2 mars 1901.

IV. — TOXICITÉ DES GLYCOSIDES HÉMOLYTIQUES POUR LES POISSONS, ET ACTIONS ANTITOXIQUES.

L'action antitoxique du sérum contre la cyclamine et la saponine, et du phosphate acide de sodium contre la solanine, s'observe encore d'une manière très simple et extrêmement frappante, lorsqu'au lieu d'employer du sang comme réactif, on se sert d'animaux entiers vivant dans l'eau, tels que poissons et embryons de grenouille(1).

1° *Cyclamine.* — Les petits poissons, les têtards succombent très rapidement, comme on sait, lorsque l'eau contient une faible proportion de cyclamine. La mort, d'après VULPIAN, est due au trouble des fonctions respiratoire et cutanée par suite de l'altération de l'épiderme du tégument et de l'épithélium des branchies. Or, j'ai constaté que la desquamation de l'épiderme est complètement empêchée et que les animaux survivent lorsqu'on ajoute une certaine proportion de sérum à la solution toxique. Ainsi dans 20 c.c. d'eau contenant 0,0015 gr. de cyclamine, un têtard mourait en quatre heures; tandis que dans un mélange de 15 c.c. d'eau + 5 c.c. de sérum de chien, la même quantité de poison paraissait inoffensive. De même, dans un litre d'eau renfermant 0,01 gr. de cyclamine + 20 c.c. de sérum de chien, un petit poisson (goujon) était retrouvé vivant, et sans aucun signe d'intoxication après 24 heures, et, remis dans l'eau pure, continuait à vivre, alors qu'un témoin dans la solution toxique sans sérum mourait en deux heures.

2° *Saponine.* — Dans 100 c.c. d'eau renfermant 0,01 gr. de saponine, les têtards succombaient en trois ou quatre heures. Or, il suffisait d'ajouter 2 à 3 c.c. de sérum de chien pour rendre cette solution complètement inoffensive.

La mort dans l'intoxication par ces poisons, du moins aux doses indiquées ci-dessus, ne provenait point de la dissolution des hématies; car, lorsque les animaux avaient succombé, on retrouvait encore les globules rouges intacts dans le sang. C'est bien plutôt à l'altération des épithéliums, et en particulier de l'épithélium branchial, qu'elle devait être rapportée, et il résulte de là que le sérum protège les cellules épithéliales contre ces poisons, de même qu'il protège les globules sanguins. Mais avec la digitaline dont l'action toxique ne se borne pas aux téguments et aux hématies, le sérum ne montra aucune action protectrice.

3° *Solanine.* — Il était intéressant de rechercher si le phosphate acide de sodium exercerait sur l'animal entier l'action antitoxique contre

(1) Soc. de Biologie, avril 1901.



la solanine qu'il possède à un si haut degré pour les globules rouges.

Je recherchai d'abord quelle dose de phosphate acide de sodium on pouvait introduire dans l'eau sans compromettre la vie des poissons. Je trouvai que ces animaux peuvent continuer à vivre, sans en être incommodés, dans des solutions de ce sel relativement très concentrées. Ainsi, les solutions à 4 ou 5 grammes par litre ne paraissaient nullement toxiques. Dans un litre d'eau additionné de 10 gr. de ce sel, un poisson put séjourner 40 heures sans succomber, et, au bout de ce temps, remis dans l'eau pure continua à vivre. A 20 gr. par litre un autre poisson ne mourut qu'au bout de huit heures. D'autre part je déterminai la dose toxique de solanine pour ces animaux. En ajoutant à un litre d'eau 0,01 gr. de solanine (acétate), un poisson succombait en une heure.

L'essai de l'action antitoxique du phosphate acide de sodium fut alors ainsi institué. Dans une série de bocaux contenant chacun un litre d'eau avec 0,014 gr. de solanine, on ajouta des quantités croissantes de phosphate acide de sodium, puis, dans chaque bocal, un poisson fut immergé :

N° 1 sans phosphate (témoin).	Mort en 50 minutes.
N° 2 avec 0,25 gr. de phosphate.	Mort après 17 heures.
N° 3 » 0,50 gr. »	Mort après 30 heures.
N° 4 » 1 gr. »	Vivant après 30 heures; remis dans l'eau pure, continue à vivre.

En outre, dans un litre d'eau contenant 0,1 gr. de solanine (10 fois la dose mortelle en une heure) et 5 gr. de phosphate acide de soude, un poisson fut retrouvé vivant après 24 heures, et, remis dans l'eau pure au bout de ce temps, continua à vivre.

L'action antitoxique du phosphate acide de sodium dans ces expériences est donc des plus évidentes. Là encore il s'agit très vraisemblablement d'une protection exercée sur l'épithélium branchial. En effet, lorsque les poissons avaient succombé dans les solutions de solanine, on retrouvait dans le cœur leurs globules rouges inaltérés. Par contre, quelques instants après que les animaux étaient immergés dans la solution toxique, on voyait sortir de la bouche ou des ouïes un bouchon d'aspect muqueux qui n'était expulsé qu'avec peine, malgré d'énergiques efforts respiratoires, et qui provenait manifestement d'une desquamation de l'épithélium des branchies. Dans les solutions de solanine additionnées de la dose antitoxique de phosphate acide de soude, cette desquamation ne se produisait pas.

L'action favorisante de l'alcalinité du milieu sur la toxicité de la solanine se montra également dans ces expériences. Ainsi, dans un litre d'eau contenant 0,005 gr. de solanine, les poissons résistaient ou ne

succombaient qu'après un temps très long; en ajoutant 0,3 c.c. de soude normale, la mort arrivait en deux à quatre heures. Mais en élevant la quantité de soude au dessus de ce chiffre, l'action toxique ne se montrait plus; je me borne à signaler ce fait qui pourra paraître surprenant, en notant toutefois que l'eau employée dans ces expériences était de l'eau de source, chargée de sels calcaires et qu'il s'y produisait un précipité quand la proportion de soude dépassait 0,3 c.c. de soude normale par litre.

V. — A quoi tient l'action protectrice du sérum sur les globules contre les glycosides hémolytiques?

Il est facile de démontrer que les sels du sérum ne sont pour rien dans l'action protectrice exercée par ce dernier contre l'action globulicide des glycosides. On peut en effet dépouiller le sérum de la plus grande partie de ses sels par une dialyse prolongée dans l'eau distillée, et rechercher alors si le pouvoir protecteur appartient à l'eau de dialyse ou au sérum dialysé.

Du sérum de bœuf est soumis à une dialyse prolongée pendant deux jours à la glacière; au bout de ce temps les eaux de dialyse sont concentrées dans le vide jusqu'au volume primitif du sérum employé. Des globules ajoutés à cette solution saline restent inaltérés, mais ils ne possèdent aucune résistance particulière à la saponine qu'on y ajoute à la dose toxique. Par contre dans le sérum dépourvu de ses sels, les globules se détruisent instantanément; mais après que l'on a rétabli la tension osmotique de ce sérum à sa valeur primitive par l'addition d'une proportion convenable de chlorure de sodium, les globules y demeurent inaltérés, même lorsqu'on y ajoute une quantité de saponine bien supérieure à la dose toxique limite. Dans ce sérum dialysé les globules supportèrent parfaitement 0,06 gr. de saponine pour 100 c.c. de sérum (environ 12 fois la dose toxique en eau salée). En élevant la dose à 0,08 $^0/_0$, ils se laquaient en deux heures. Ils résistaient, il est vrai, à cette dose dans le sérum non dialysé. Le sérum dialysé était donc un peu moins protecteur que le sérum normal, ce qui est bien compréhensible, car par la dialyse il s'était dilué d'une forte proportion d'eau, et on ne l'avait pas ramené à son volume primitif.

Mais dans cette expérience il s'agissait de la saponine, et nous savons que les sels acides n'ont aucune action empêchante sur la propriété hémolytique de ce corps. Le résultat serait-il le même avec la solanine? Le sérum, comme Pohl tend à l'admettre, tiendrait-il sa propriété protectrice contre

cet agent hémolytique à sa teneur en *substances acides?* Cette hypothèse est éliminée par les expériences suivantes.

150 c.c. de sérum de bœuf sont soumis à la dialyse. Après l'enlèvement des sels, le volume du sérum s'est élevé à 170 c.c. On y ajoute du chlorure de sodium pour rétablir sa concentration moléculaire normale et redissoudre ses globulines en partie précipitées par la dialyse. Puis dans une série de tubes à essai contenant chacun 10 c.c. de ce sérum, on ajoute des quantités progressivement croissantes d'une solution de solanine à 0,1 %, depuis 0,2 c.c. jusqu'à 0,8 c.c. et 3 gouttes de sang de bœuf. Pas la moindre destruction globulaire dans aucun des tubes après 24 heures. On élève alors la dose de solanine à 1 c.c.; le laquage a lieu, mais lentement. Pour avoir une destruction globulaire rapide, il faut pousser la dose de solanine à 1,2 c.c. Or, l'expérience comparative avec le même sérum normal non dialysé donna maintenant ce résultat : en ajoutant 0,8 c.c. de solanine à 10 c.c. de sérum, le laquage se fait graduellement; avec 1 c.c. de la solution de solanine, il est presque immédiat.

Même phénomène en variant la méthode. Dans une série de tubes contenant 10 c.c. d'une solution de solanine dans l'eau salée, à un titre un peu supérieur à la dose toxique limite, on recherche ce qu'il faut ajouter d'une part de sérum normal de bœuf, d'autre part de sérum dialysé pour protéger trois gouttes de sang. Or, on constate que la protection n'est pas encore atteinte en ajoutant 1,8 c.c. de sérum normal, tandis qu'elle devient parfaite et stable par l'addition de 0,8 c.c. de sérum dialysé.

Nous arrivons donc à ce résultat inattendu, c'est que le sérum dialysé, privé de ses sels, bien qu'il fût dilué d'eau, non seulement avait conservé son pouvoir protecteur contre la solanine, mais encore se montrait plus efficace que le sérum normal. Ce fait s'explique, à mon sens, par le départ des sels alcalins enlevés par la dialyse, sels qui exercent une action adjuvante prononcée dans l'hémolyse par la solanine. Ma conclusion devient ainsi complètement opposée à celle de Pohl, car, si le phosphate acide de soude du sérum possède quelque efficacité comme corps immunisant, son action est annulée par la présence des autres sels alcalins. Mais, en réalité, on voit que l'action protectrice du sérum contre la solanine, de même que contre les autres glycosides hémolytiques, relève d'une toute autre cause que de la présence des sels acides et en général des substancs dialysables; et nous voici poussés à la conclusion *qu'elle appartient aux matières albuminoïdes*, ou plutôt, pour ne pas aller au delà de ce qu'indique jusqu'ici l'expérience, aux *substances non dialysables.*

Cette conclusion n'exclut pas toutefois la possibilité d'un renforcement

de l'action protectrice du sérum contre la solanine par une modification dans la teneur de ses sels. Et, à ce point de vue, il est une intéressante expérience de POHL qu'il me reste à interpréter.

POHL, par des injections sous-cutanées répétées de solanine à un lapin, a réussi à accroître le pouvoir protecteur du sérum de cet animal dans une notable mesure : contre 10 fois la dose globulicide. D'après lui, il se serait formé chez l'animal un corps immunisant, et celui-ci était passé dans l'urine. Or, comme l'urine rendue était acide et qu'elle perdait son pouvoir protecteur contre la solanine par la neutralisation, POHL fut conduit à admettre que le corps en question n'était autre que le phosphate acide de soude, et l'expérience directe avec ce sel confirma cette hypothèse, comme nous l'avons vu plus haut.

Mais de ce que le corps protecteur dans l'urine était le phosphate acide de soude, il n'en résulte pas que ce fut lui ou d'autres substances acides qui conféraient au sérum la même propriété. De plus, POHL rapporte le résultat obtenu aux injections de solanine. Or, pour moi, il n'y avait aucune relation *directe* entre ce que POHL appelle l'immunisation de l'animal contre la solanine et l'augmentation du pouvoir protecteur de son sérum. D'abord il est exagéré de dire que l'animal était immunisé quand il n'avait reçu en dix jours que 0,06 gr. de solanine; tout au plus pourrait-on parler d'une légère accoutumance, et encore resterait-il à démontrer que sous l'influence de doses hypotoxiques répétées, l'animal arrive à résister à la dose mortelle. Mais, en réalité, on n'immunise pas plus contre la solanine que contre tout autre glycoside ou alcaloïde toxique. Du moins, pour ma part, j'ai complètement échoué dans cette tentative. En second lieu, le lapin injecté par POHL et soit-disant immunisé, avait perdu en 10 jours 220 gr. de son poids. Il s'était donc produit chez lui une autophagie considérable, et c'est évidemment pour ce motif que son urine était devenue acide et partant protectrice pour les globules contre la solanine. Mais, dans ces conditions, une expérience de contrôle devenait nécessaire pour déterminer si chez un animal simplement soumis au jeûne jusqu'à ce que son urine fût devenue acide et protectrice, le sérum n'aurait pas acquis lui aussi de ce fait un pouvoir protecteur plus considérable qu'à l'état normal. C'est ce que je fis, et cette expérience donna un résultat absolument positif. Un lapin soumis au jeûne pendant trois jours fournit un sérum (d'ailleurs encore notablement alcalin au tournesol) qui garantissait ses globules contre environ dix fois la dose toxique de solanine dans l'eau salée; son urine acide protégeait les globules contre 20 fois cette dose. Comme témoin un lapin en pleine digestion et dont l'urine était fortement

alcaline fut saigné : son sérum n'avait qu'une action protectrice insignifiante comparativement à celui de l'animal à jeûn (1). De plus, un autre lapin soumis au jeûne jusqu'à ce que son urine eût une réaction acide, fut saigné à blanc, et son sérum (encore alcalin au tournesol), qui était devenu protecteur contre environ 12 fois la dose toxique de solanine, fut soumis à une dialyse énergique pendant 24 heures. Au bout de ce temps, on constata qu'il était devenu neutre au tournesol et que, malgré sa dilution par l'eau, il n'avait rien perdu de son pouvoir protecteur. Dans ces conditions, il me paraît impossible d'admettre que ce fût le phosphate acide de soude ou quelque autre substance acide qui, par son augmentation dans le sang d'un animal à jeûn, aurait conféré au sérum un pouvoir antitoxique contre la solanine plus élevé qu'à l'état normal. Si le sérum d'un animal à jeûn est plus protecteur que celui d'un animal en digestion, c'est plutôt parce qu'il est moins riche en sels alcalins. Mais dans tous les cas, ce sont les albuminoïdes du sérum qui sont les substances protectrices contre la solanine, et les sels n'interviennent que pour augmenter ou diminuer l'action du toxique, suivant qu'ils sont alcalins ou acides.

Par conséquent, je crois pouvoir déduire de toutes ces expériences que si les globules résistent dans le sérum à des doses de glycosides (saponine, cyclamine, etc.) bien supérieures aux doses toxiques dans l'eau salée, cela tient à ce que *les matières albuminoïdes du sérum sont un obstacle à l'hémolyse;* et qu'il en est absolument de même pour la solanine.

Des expériences d'isolement de la globuline et de l'albumine du sérum m'ont montré que les deux sont protectrices, mais de nouvelles recherches seraient nécessaires pour établir rigoureusement si l'une l'est plus que l'autre.

Mais si les albuminoïdes apparaissent comme des substances qui garantissent jusqu'à un certain point les globules contre l'action nocive des glycosides hémolytiques, il faut ajouter immédiatement qu'il s'agit ici d'une propriété spécifique des albuminoïdes du sang. Car d'autres matières albuminoïdes, comme l'ovalbumine par exemple, et divers extraits d'organes pourtant très riches en matières protéiques, ne possèdent aucune action du même genre. Dans une solution saline d'albumine d'œuf, la

(1) Par contre, en poussant l'inanition plus loin, j'ai constaté que le sérum n'avait plus la même efficacité. Dans ces conditions, les matières albuminoïdes du sang subissent des modifications importantes; c'est ainsi que dans la défibrination les globules perdent une partie de leur hémoglobine, et qu'ils s'agglutinent dans leur propre sérum. Rien d'étonnant donc qu'à un stade avancé de l'inanition, le sérum ne possède plus les mêmes qualités qu'au début.



saponine détruit les globules à la même dose que dans l'eau salée physiologique. Des extraits de muscles, pourtant très chargés en substances protéiques (car ils donnaient un fort coagulum à l'ébullition), étaient également sans action. De même les solutions de peptones du commerce.

Les expériences rapportées plus haut dans lesquelles l'action globulicide d'une solution toxique limite dans l'eau salée, est annulée par la présence d'une très petite quantité de sérum, montrent quelle faible proportion d'albuminoïdes suffit pour protéger les globules. Comme les différentes espèces de sérum n'ont pas la même efficacité, on peut se demander si cette différence ne relève pas de leur teneur plus ou moins riche en albuminoïdes. Mais un coup d'œil jeté sur un tableau renfermant les résultats des analyses qui ont été faites jusqu'ici du sérum de diverses espèces animales, suffit pour écarter cette supposition. Car, par exemple, le sérum de chien, comme nous l'avons dit, est plus actif que celui de bœuf; or il est un peu moins riche en matières protéiques; et le sérum des animaux à sang froid qui est relativement pauvre en albuminoïdes, possède cependant, quand il a été chauffé, un pouvoir protecteur très supérieur à celui des mammifères pour les globules de ces derniers. L'inégalité observée entre les différents sérums doit donc être rapportée plutôt aux différences de nature chimique de leurs albuminoïdes.

La propriété dont il s'agit est extrêmement résistante aux agents modificateurs de l'albumine. J'ai déjà dit que le sérum chauffé à 60—65°C. conserve tout son pouvoir. Mais bien plus, le sérum débarrassé de ses sels par dialyse, qui, comme on sait, peut être porté à l'ébullition sans coaguler, ne perd pas son pouvoir protecteur par un chauffage prolongé à 100°C. J'ai même chauffé en tube scellé jusqu'à 135°C, un sérum de bœuf dialysé sans le faire coaguler (la coagulation ne se fit jusqu'à 150°C,) et ce sérum protégeait tout comme le sérum normal les globules de bœuf contre la saponine. Enfin après avoir fait coaguler à l'ébullition un sérum de bœuf dialysé, grâce à l'addition d'une faible quantité d'acide acétique, recueilli et lavé sur un filtre les flocons d'albumine, redissous le coagulum par la soude et neutralisé l'excès de soude par l'acide chlorhydrique, j'ai obtenu une solution albumineuse qui protégeait encore à un certain degré les globules contre la saponine, comme aussi contre la cyclamine.

Cette expérience semble contenir la démonstration que le pouvoir protecteur dont il s'agit appartient aux albuminoïdes du sérum. Cependant il ne faudrait pas se hâter de tirer cette conclusion; car les flocons d'albumine coagulés par la chaleur pouvaient encore renfermer des principes extractifs insolubles dans l'eau, et il y a précisément



de bonnes raisons de penser que les matières extractives du sérum solubles dans l'alcool et l'éther jouent un rôle de grande importance dans les phénomènes de protection contre les glycosides. En effet, après avoir précipité les matières albuminoïdes du sérum par l'alcool absolu, évaporé l'extrait alcoolique, et repris le résidu par l'eau salée, j'ai obtenu une émulsion qui possédait une action protectrice non douteuse, quoique faible, contre la saponine et la cyclamine. D'autre part, tout récemment, RANSOM (1) a fait cette intéressante observation que le sérum de chien peut être dépouillé de son action protectrice contre la saponine, lorsqu'on l'agite avec de l'éther, et que la substance protectrice du sérum passe dans l'éther. Pour lui, le corps protecteur est la cholestérine, car il a réussi à réaliser *in vitro* une combinaison de la saponine avec la cholestérine qui n'avait plus d'action toxique sur les globules. Mais cette action de la cholestérine serait spéciale à la saponine et ne s'étendrait pas aux autres agents hémolytiques.

J'ai répété l'expérience de l'épuisement du sérum par l'éther, indiquée par RANSOM, mais en me servant de sérum de bœuf. 150 c.c. de sérum de bœuf furent pendant trois jours épuisés par une grande quantité d'éther fréquemment renouvelé. L'éther décanté et évaporé donna un résidu; celui-ci repris par l'eau salée fournit une émulsion qui possédait manifestement une action retardante sur l'hémolyse par la dose limite de saponine. D'autre part le sérum débarassé de l'éther qu'il renfermait encore, par évaporation à 50—60°C, avait subi une diminution considérable de son pouvoir protecteur contre la saponine, comme aussi contre la cyclamine. En effet, il ne protégeait plus les globules de bœuf que contre 2 à 3 fois la dose toxique de saponine et 4 fois au plus la dose toxique de cyclamine. Il est donc évident que le traitement à l'éther enlève au sérum son pouvoir protecteur non seulement contre la saponine, comme l'a vu RANSOM, mais aussi contre la cyclamine. En outre, ayant agité 50 c.c. de sérum de chien avec de l'éther pendant plusieurs jours, je chassai ensuite l'éther par évaporation à 60°C, mais sans décantation préalable, de manière à ne rien enlever au sérum. Celui-ci après le départ de l'éther était devenu trouble, et son pouvoir protecteur contre la saponine pour les globules de bœuf se montra notablement affaibli (il était réduit de plus de moitié).

---

(1) F. RANSOM : *Saponin und sein Gegengift*. Deutsche medicin. Wochenschr. 28 mars 1901, n° 13. L'auteur est parti de cette constatation que le sérum exerce une action antitoxique pour les globules contre la saponine, et il paraît ne pas avoir eu connaissance de ma note concernant le même sujet.

Je me borne pour le moment à signaler ces faits, sans en tirer de conclusions, sauf celle-ci (que je n'avance toutefois qu'avec réserves) à savoir que l'action protectrice du sérum contre les glycosides ne paraît pas appartenir aux matières albuminoïdes pures, mais à une association ou combinaison de ces matières avec des substances extractives.

VI. — Mécanisme de l'action protectrice des albuminoïdes du sérum.

Comment agissent les matières albuminoïdes du sérum pour garantir les globules contre les doses de glycosides qui exercent une action hémolytique énergique dans les milieux ne renfermant pas ces albuminoïdes? La réponse à cette question n'est pas facile, et je pense que pour le moment, il faut se contenter d'hypothèses.

Il y aurait d'abord une question préjudicielle à trancher; c'est celle de savoir par quel mécanisme les glycosides globulicides détruisent les globules. Ces substances sont remarquables par l'intensité et la rapidité avec lesquelles elles agissent sur les hématies, à de très faibles doses, et en outre par ce fait que leur pouvoir n'est pas détruit par la chaleur, et s'exerce à de basses températures, ce qui les distingue des alexines. Leur action globulicide ne paraît pas différer d'ailleurs de celle de l'eau distillée et des autres agents hémolytiques; elle se borne à faire passer l'hémoglobine dans le milieu, et le stroma est conservé. De telle sorte que l'on peut émettre l'hypothèse que ces corps agissent en augmentant la perméabilité des globules pour l'eau (1). Des globules en suspension dans une solution saline isotonique, se trouveraient par conséquent, du fait de la présence dans le milieu d'une petite proportion d'un glycoside toxique et de la pénétration de ce poison dans leur substance, dans les mêmes conditions que des globules plongés dans l'eau distillée.

Mais maintenant, quelque soit le mode d'action du poison, qu'il soit direct ou indirect, c'est-à-dire que le poison cause lui-même directement la diffusion de l'hémoglobine, ou indirectement en augmentant la perméabilité du globule pour l'eau, comment interpréter le pouvoir antagoniste des matières albuminoïdes du sérum? Nous pouvons penser à deux sortes de mécanismes, l'un d'ordre chimique, l'autre d'ordre physique (moléculaire).

---

(1) C'est une hypothèse à laquelle j'ai songé depuis longtemps, et que j'ai même formulée devant quelques personnes qui dans mon laboratoire étaient témoins de mes expériences. Mais c'est à M. Nolf que revient le mérite de l'avoir clairement exposée et généralisée pour l'explication de la globulolyse par tous les agents hémolytiques. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1900.)



On pourrait, par exemple, supposer, et c'est assurément l'hypothèse la plus plausible, que dans le sérum une partie du poison *se lie* aux matières albuminoïdes, de telle sorte que la quantité disponible pour les globules devient par là insuffisante pour les détruire. Si le poison a de l'affinité pour la substance globulaire, il est assez logique de supposer qu'il en a également pour les matières albuminoïdes de constitution voisine en solution dans le sérum; celles-ci pourraient donc fixer une certaine quantité du poison, de même qu'elles fixent comme on sait d'autres substances, sans former avec elles de fortes combinaisons. On peut aussi penser que cette action des albuminoïdes du sérum est d'ordre physique; que le globule sanguin dans tel milieu qui réunit les conditions où il se trouve à l'état physiologique, est plus résistant aux causes destructives que dans tel autre où une de ces conditions vient à manquer; et que les matières albuminoïdes interviennent ici par le jeu de leurs forces moléculaires sur le globule.

En faveur de la première hypothèse, je ferai remarquer que la solanine pure qui est à peu près insoluble dans l'eau, se dissout en proportion notable dans le sérum dialysé. D'autre part on peut admettre que les albuminoïdes du sérum ont la propriété de s'unir aux substances les plus variées pour former des composés moins toxiques, car la protection qu'exerce le sérum sur les globules vis-à-vis des agents hémolytiques, n'est pas un fait spécial aux glycosides; il se retrouve aussi pour d'autres agents hémolytiques de nature très différente. Par exemple, pour les sels bilaires, ainsi que je l'ai occasionnellement signalé dans un autre travail (1), la dose de taurocholate de soude nécessaire pour dissoudre les globules de bœuf, doit être environ quatre fois plus forte dans le sérum que dans l'eau salée isotonique. Le même fait se retrouve encore avec les silicates alcalins qui, comme je l'ai signalé (2), sont des agents hémolytiques très actifs, quoique leur action soit lente à se manifester. Par exemple, dans 10 c.c. d'eau salée physiologique, renfermant 0,04 gr. de silicate de soude, trois gouttes de sang de bœuf se laquent complètement en quelques heures; dans le sérum, pour obtenir le même résultat, il faut plus que tripler la dose, et pour le sang de chien, dont les globules sont extrêmement sensibles aux silicates, l'addition à 10 c.c. d'eau salée de 0,007 gr. de silicate de soude suffit pour laquer trois gouttes de sang, alors que cette dose est beaucoup trop faible dans le

(1) Soc. de Biol., 7 Avril 1900.

(2) Soc. de Biol., 26 Mai 1900.

sérum (1). Là encore je me suis assuré que dans cette action protectrice du sérum, c'étaient les albuminoïdes qui étaient en jeu.

La seconde hypothèse est aussi à considérer, car il est facile de démontrer, dans certaines conditions, que la présence d'une petite proportion de matières albuminoïdes du sérum dans un milieu salin exerce une action remarquable sur la forme des hématies. Déjà si l'on compare au microscope l'aspect morphologique des globules de bœuf dans une solution de chlorure de sodium pure d'une part, et dans la même solution additionnée de 10 % de sérum, on constate une notable différence. Mais voici de plus une expérience qui m'a toujours donné un résultat très net. Si dans un tube à essai renfermant 10 c.c. d'eau salée (NaCl à 7, 8 ou 9 ‰) on ajoute une faible proportion de silicate de soude, soit 0,03 gr., et trois gouttes de sang défibriné frais de bœuf, tous les globules, *sans exception*, prennent immédiatement une forme sphérique à surface lisse (2). Si maintenant on répète la même expérience, mais en ajoutant de plus dans le tube 2 c.c. de sérum de bœuf, les globules ont un tout autre aspect; ils se présentent presque tous en disques fortement renflés sur les bords, de telle sorte que, vus de profil, leur forme en biscuit est exagérée, et que de face beaucoup paraissent comme percés d'un trou au centre (3). Quelques-uns sont déformés en calotte. En outre, si, après avoir déformé les globules en sphères dans la solution saline additionnée de silicate, on ajoute après coup une certaine quantité de sérum (soit 2 c.c. pour 10 c.c. de solution saline), on les voit passer aussitôt à la forme en disque. A l'état sphérique, les globules sont petits; en s'étalant en disques, ils prennent un diamètre beaucoup plus grand. Je me suis assuré que cette action du sérum appartient à ses matières albuminoïdes et non à ses sels. Dans les solutions isotoniques de sels du sérum obtenus par dialyse, les globules prennent en effet la forme sphérique à surface lisse par addition de silicate, et d'autre part le sérum dépouillé de ses sels a, pour la formation en disques, le même effet que le sérum total.

(1) Cependant on ne saurait généraliser cette action protectrice du sérum à tous les agents hémolytiques, et il en est au contraire pour lesquels le milieu sanguin est plus favorable que les solutions de chlorure de sodium pures, par exemple le chlorure d'ammonium.

(2) Du moins ils prennent très rapidement cette forme sous la lamelle, en se déposant; mais ils ne paraissent pas l'avoir tous uniformément lorsqu'ils sont en suspension dans le liquide.

(3) Dans les premiers moments les globules n'ont pas tous cette forme discoïdale, mais ils l'acquièrent rapidement sous la lamelle.



Cette expérience me paraît mettre en évidence une action des matières albuminoïdes du sérum sur les globules relevant du jeu des forces moléculaires. Il semble notamment, dans ce cas, que ces matières albuminoïdes interviennent pour modifier la tension superficielle du globule. Mais j'ai hâte d'ajouter qu'avec les glycosides globulicides, je n'ai point observé de phénomènes morphologiques de cet ordre, sous l'action du sérum; aussi je considère que l'hypothèse en question, pour expliquer l'action protectrice du sérum contre ces agents hémolytiques, reste entièrement à prouver.

Addendum. — Je ne voudrais pas clore cet exposé sans réparer une omission que dans ma première communication à la Société de Biologie relative à ce sujet (4 août 1900), j'ai commise au préjudice de M. MAYET. Cet auteur l'a du reste relevée dans une note parue dans les mêmes Comptes rendus de la Soc. de Biologie (20 oct. 1900) où il revendique la priorité pour la démonstration de l'action protectrice qu'exerce les albuminoïdes du plasma contre les agents destructeurs des globules, tout en reconnaissant que les conditions du phénomène ont été étudiées par moi avec plus de rigueur que par lui-même. En réalité M. MAYET déduit cette notion d'expériences tout à-fait différentes des miennes(1), savoir sur cette constatation que certaines substances toxiques pour le sang sont moins nocives en injection intravasculaire que *in vitro.* Mais on conçoit qu'un résultat ainsi observé ne se prête pas à une interprétation simple, par exemple quand cet auteur dit : « J'ai indiqué pour les sels que les globules dans le système circulatoire, nageant dans le plasma physiologique, ont une force de résistance aux causes altérantes qu'ils perdent en partie dans le verre à expérience. » D'autre part, M. MAYET appuie sa conclusion sur une expérience qui, à mon avis, demanderait un peu plus de détails pour qu'on puisse en reproduire exactement les conditions. « L'éther et le chloroforme ont, dit-il, *in vitro* une action destructive énergique sur les hématies. Cependant ils ne produisent pas cet effet chez le vivant, même pendant les anesthésies prolongées. Par contre, si l'on saigne un animal à hémoglobine cristallisable, pendant qu'il est soumis à l'action anesthésique de l'éther, ses globules se désorganisent rapidement par le fait de la présence de ce corps dans le sang, dès que celui-ci est sorti de son milieu physiologique, et la matière colorante cristallise spontanément. Les globules étaient donc évidemment dans les vaisseaux défendus contre la

(1) MAYET : *Des injections intraveineuses employées dans un but thérapeutique et de leurs indications.* Lyon médical, 1891, p. 82 et 83.

destruction. » Or j'ai soumis un cobaye à une anesthésie prolongée par l'éther, et à la fin j'ai poussé l'intoxication jusqu'à la syncope respiratoire; puis j'ai recueilli son sang par section de la pointe du cœur dans un ballon où il fut défibriné avec des perles de verre. Ce sang après dépôt des globules fournit un sérum à peine teinté par l'hémoglobine (en tous cas pas davantage que le sang d'un cobaye normal recueilli dans les mêmes conditions), et ses globules transportés dans l'eau salée isotonique, même après qu'ils avaient séjourné 24 heures dans leur sérum, se déposaient sans perdre leur matière colorante. Ces critiques mises à part, je ne fais aucune difficulté pour reconnaître que la notion de la défense des globules contre les causes nocives par les albuminoïdes du plasma, est clairement exprimée par M. MAYET, en particulier dans la phrase suivante : « Dans les vaisseaux, et même à un moindre degré *in vitro*, le sang a des propriétés chimiques tout-à-fait spéciales qui résultent principalement de la faculté remarquable des albuminoïdes de se combiner avec les substances étrangères à sa constitution habituelle, en formant des albuminates solubles qui masquent ainsi les actions nocives des principes altérants. »

Montpellier, mars 1901.

Laboratoire de Zoologie et Physiologie maritimes du Collège de France a Concarneau, Finistère.

Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille et de congre

PAR

Auguste PETTIT,
Docteur ès sciences, Docteur en médecine, Paris.

Au cours de leurs expériences sur la toxicité du sérum d'anguille, MM. Camus et Gley(1) ont constaté que l'injection intraveineuse de quantités très faibles de ce liquide détermine rapidement de l'hémoglobinurie et l'apparition de cylindres granuleux dans les urines.

M. Gley, ayant attiré mon attention sur ce point, je commençai immédiatement, sur sept animaux provenant de ses expériences, l'étude des modifications structurales dont les reins sont le siège dans ces conditions; deux ans plus tard (1900), au cours d'un séjour au Laboratoire de Concarneau (Finistère), j'ai pu, grâce à l'extrême amabilité du directeur-adjoint, M. P. Fabre-Domergue, étendre mes recherches(2) au sérum de congre.

Les précautions les plus rigoureuses ont été observées afin d'éviter l'apparition d'altérations cadavériques; sauf dans deux cas (expériences II et XIX), les pièces ont été prélevées *immédiatement* après la mort; d'autre

(1) Le travail de MM. Gley et Camus ayant été publié ici même (t. V, p. 247—305, 1898), je crois inutile de reproduire les indications bibliographiques données par ces auteurs; de même pour les animaux provenant de leurs expériences, je renvoie au mémoire sus-indiqué. Je ne puis, cependant, ne pas rappeler, en tête de ce travail, le nom du Professeur A. Mosso, auquel on doit la découverte de la toxicité du sang des murénides.

(2) Ces constatations ont déjà été l'objet de communications préliminaires à la Société de Biologie (Séances des 19 mars 1898 et 22 février 1901) et à la Réunion des naturalistes du Muséum de Paris (Séances de février 1898 et 1901).

part, afin d'éliminer, autant que possible, les modifications imputables aux réactifs, plusieurs mélanges fixateurs ont été employés concurremment : alcool à 100°; sublimé acétique; liquides de ZENKER, de LINDSAY, de FLEMMING et de BOUIN.

L'épaisseur des fragments fixés ne dépassait pas 2 millimètres; leur surface 5 millimètres. L'inclusion à la paraffine a toujours été de très courte durée : 20 minutes en moyenne; elle a été effectuée à basse température (+ 48° à + 50°).

Les coupes ont été colorées par le carmin aluné; l'hématoxyline de DELAFIELD; l'hématoxyline-éosique de RENAUT; l'hématoxyline au fer de HEIDENHAIN, suivie ou non du mélange de VAN GIESON; l'hémalun de MAYER; la safranine, soit seule, soit suivie du mélange de BENDA ou du mélange acide picrique-carmin d'indigo; enfin le rouge magenta; ce dernier colorant a été employé, avec ou sans mordançage préalable par l'alun de chrome en solution aqueuse saturée et en général son action a été complétée par celle du mélange Säureviolett-Lichtgrün. Enfin, j'ai, dans quelques cas, fait usage de la méthode de WEIGERT pour la recherche de la fibrine.

Première partie : Sérum d'anguille (1).

Expérience I. — 7 janvier 1898. Lapin ♀. Poids: 1685 gr. Dose: 0,7 c.c. Contractions générales, opisthotonos, myosis, salivation, hématurie. Mort en 5—6 minutes.

Technique : Fixation au sublimé acétique. Hématoxyline de DELAFIELD et éosine. Hématoxyline au fer de HEIDENHAIN.

Un nombre considérable de tubes contournés sont lésés; les cellules qui tapissent ces derniers présentent les modifications suivantes : leur hauteur est sensiblement augmentée et cet accroissement est fréquemment assez considérable pour que les extrémités distales soient au contact les unes des autres, obstruant ainsi presque complètement la lumière canaliculaire. Les granulations cytoplasmiques ne sont plus ordonnancées en rangées linéaires, régulières, comme à l'état normal; assez nombreuses dans la partie basale, elles deviennent de plus en plus rares au fur et à mesure qu'on se rapproche du centre et il existe de larges zônes qui en sont complètement dépourvues; sur les coupes traitées par les réactifs, il

(1) Pour le détail des expériences faites avec le sérum d'anguille, voyez le mémoire de CAMUS et GLEY. Dans tous les cas dont il est question ici, les injections ont été faites par une veine auriculaire.



n'y a pas trace à ce niveau de produits quelconques : aucune des teintures indiquées précédemment ne colore ces espaces.

L'ensemble de ces modifications communique aux cellules un aspect clair anormal; celles-ci sont limitées du côté de la lumière par une ligne réfringente, en général continue; il n'y a plus trace de brosse ni de plateau.

Les tubes droits offrent également des altérations : le cytoplasma se remplit de granulations fixant l'éosine, puis s'accroit; bientôt après, ses limites distales disparaissent et le cytoplasma tombe fragmentairement dans la lumière, de telle façon que nombre de cellules abrasées présentent un noyau faisant saillie sur la limitante.

Un petit nombre de corpuscules de MALPIGHI sont lésés : il existe entre la capsule et le glomérule proprement dit, un exsudat, granuleux après fixation, qui peut être assez abondant pour comprimer le glomérule.

Les phénomènes hémorragiques envahissent aussi bien la substance corticale que la substance médullaire. Ils sont surtout manifestes dans cette dernière, où ils se présentent sous forme d'infiltrations intercanaliculaire et intracaniculaire; dans la substance corticale, les extravasations sont beaucoup plus rares; on y observe surtout des dilatations capillaires très accusées.

Expérience II. — 10 janvier 1898. Lapin ♀. Poids : 1590 gr. Dose : 0,1 c.c. de sérum d'anguille. Abattement. Survie : l'injection fut pratiquée le soir à 8 h. 30'; l'animal fut trouvé mort, mais encore chaud, le lendemain matin, à 8 heures.

Technique : *a*) Liquide de ZENKER. Hématoxyline-éosine; hémalun; hématoxyline au fer.

b) Liquide de FLEMMING fort. Safranine après mordançage au permanganate de potasse.

Quelques tubes contournés sont modifiés; l'épithélium ne présente plus de démarcation nette du côté de la lumière, ni de trace de plateau et de brosse; le réticulum granuleux du cytoplasma est détruit par places. Dans le cytoplasma, il existe quelques petites granulations arrondies fixant intensivement l'hématoxyline au fer.

A partir de l'anse de HENLE, on note des exsudats granuleux oblitérant presque complètement la lumière canaliculaire. La substance médullaire est le siège d'extravasations sanguines intercanaliculaires.

Expérience III. — 17 janvier 1898. Cobaye ♀. Poids : 440 gr. Dose : 0,02 c.c. de sérum d'anguille. Paralysie, dyspnée, convulsions. Mort en 40 à 45 minutes.

Technique : Sublimé acétique. Hématoxyline-éosique de RENAUT. Hématoxyline au fer d'HEIDENHAIN, suivie du mélange de VAN GIESON.

Les altérations sont peu marquées. Quelques cellules des tubes contournés ne présentent plus de limites distales nettes; le réticulum cytoplasmique est détruit en certains points; la hauteur de l'élément est manifestement accrue. Pas d'hémorragies, simplement de la dilatation des capillaires médullaires.

Expérience IV. — 1er février 1898. Cobaye ♂. Poids : 390 gr. Dose : 0,05 c.c. de sérum d'anguille. Convulsions. Survie : 3' 30".

Technique : En raison de la rapidité avec laquelle est survenue la mort, trois fixations ont été simultanément employées afin d'éliminer, dans la mesure du possible, les modifications dûes au réactif. Les pièces, très minces, ont été fixées, dès la cessation des mouvements du cœur.

a) Alcool à 100°. Hématoxyline-éosine.

b) Liquide de ZENKER. Hématoxyline de MAYER. Hématoxyline au fer d'HEIDENHAIN, suivie du mélange de VAN GIESON.

c) Liquide de LINDSAY. Mordançage à l'alun de chrome. Magenta. Mélange de BENDA.

Sur les coupes traitées par les méthodes indiquées ci-dessus, on constate des modifications vasculaires et des altérations cellulaires.

A) Modifications vasculaires. Les capillaires interposés entre les tubes collecteurs sont très dilatés; ils sont gorgés de sang; nulle part, il n'existe d'extravasation sanguine.

B) Altérations cellulaires. Quelques-uns des tubes contournés sont lésés. Un de ces derniers est représenté au numéro 1 de la planche. La lumière canaliculaire est presque complètement comblée; en effet, les cellules se sont considérablement accrues et leurs extrémités distales ne sont séparées les unes des autres que par un espace très faible. Le cytoplasma est le siège de modifications très nettes; il n'existe plus de traces des formations décrites sous les noms de brosse et de plateau (1); la cellule est simplement limitée du côté central par un trait réfringent coloré (2); en quelques endroits on constate que ce dernier est rompu; les bords de l'ouverture sont dans tous les cas dirigés vers l'intérieur du tube.

Les granulations du réticulum cytoplasmique ne sont plus ordonnan-

(1) Ces formations, de l'interprétation desquelles je n'ai pas à me préoccuper ici, s'observent dans la plupart des autres tubuli.

(2) Sur les pièces traitées par le liquide de LINDSAY et colorées par le rouge magenta et par le mélange de BENDA, ce trait est très apparent, coloré en vert.



cées en files radiales, sauf dans la zône immédiatement en rapport avec la limitante où on peut encore observer quelques traces de cette disposition.

Le réticulum cytoplasmique est tuméfié et les granulations éloignées les unes des autres; il dessine une série de mailles trés irrégulières, souvent incomplètes, colorées en vert. En certains points, notamment dans les portions distales, le réticulum présente un aspect déchiqueté et finit même par disparaître; sur les coupes, on a ainsi des espaces clairs, *a*, ne renfermant aucune substance colorable.

Notons, enfin, la présence au milieu du réticulum de quelques granulations fixant intensivement les colorants nucléaires, en particulier la safranine, le rouge magenta en solution aqueuse phéniquée, l'hématoxyline d'HEIDENHAIN, etc.

Expérience V. — 1er février 1898. Cobaye ♂. Poids : 350 gr. Dose : 0,025 c.c. de sérum d'anguille. Convulsions. Survie : 13 minutes.

Technique : *a*) Sublimé acétique. Carmin aluné. Hématoxyline de DELAFIELD.

b) Liquide de FLEMMING fort. Safranine; rouge magenta; mélange d'acide picrique et de carmin d'indigo.

Les altérations, dont les reins de ce cobaye sont le siège, présentent une grande ressemblance avec ce qui a été décrit à propos de l'expérience IV. Toutefois, dans le cas présent, les lésions sont beaucoup plus étendues. Le nombre des tubes lésés est sensiblement plus considérable. En second lieu, le nombre des granulations fixant les colorants nucléaires est un peu supérieur à ce qu'on observait chez l'animal précédent; enfin, la lumière des tubes contournés et des anses de HENLE est obstruée par un réticulum grossier, coloré en vert bleu, renfermant des granulations colorées en rouge vif (1).

Notons, en terminant, des exsudats à l'intérieur de la capsule de BOWMANN et des hémorragies légères intertubulaires, surtout manifestes dans les portions voisines de la surface des calices.

Expérience VI. — 13 février 1898. Lapin ♀. Poids : 3,290 gr. Dose : 0,3 c.c. de sérum d'anguille. Accidents habituels. Survie : 3 minutes.

Technique : Liquide de LINDSAY. Safranine.

Un certain nombre de tubes contournés sont lésés. Les cellules qui les tapissent présentent l'aspect clair décrit dans l'expérience IV. Ici non plus, il n'existe ni exsudats intracapsulaires, ni hémorragies.

(1) Dans le cas de coloration Magentaroth, suivie du mélange acide picrique carmin d'indigo.



Expérience VII. — 14 février 1898. Lapin ♂. Poids : 1260 gr. Dose : 0,1 c.c. de sérum d'anguille. Myosis, hémoglobinurie, paralysie, dyspnée, mouvements convulsifs secondaires, cylindres granuleux dans les urines.

A l'autopsie, péritoine et vessie pleins de sang liquide; reins congestionnés. Survie : 3 h. 10'.

Technique : *a*) Alcool : Carmin aluné; hématoxyline éosique de RENAUT.

b) Liquide de ZENKER. Hémalun de MAYER. Hématoxyline au fer de HEIDENHAIN.

c) Sublimé. Mêmes colorations qu'en *b*.

d) Acide picrique. Mêmes colorations qu'en *b*.

e) Liquide de LINDSAY. Rouge magenta. Mélange de carmin d'indigo et d'acide picrique.

Les lésions, dans cette expérience, ont une extension considérable; il n'existe pas, pour ainsi dire, de tube contourné qui ne présente, au moins, quelques cellules altérées; l'aspect clair anormal, que présente ces dernières, est déjà manifeste avec de faibles grossissements (Oc. 1 Obj. D. ZEISS); en outre, la lumière canaliculaire, à partir des anses de HENLE, est obstruée par des coagula.

Examinons en détail ces différentes lésions :

A) Tubes contournés. — Les cellules des tubes contournés affectent, d'une façon générale, l'aspect déjà décrit, notamment à propos du cobaye de l'expérience IV; elles offrent un accroissement de hauteur considérable, se touchent presque par leurs extrémités distales de façon à oblitérer la lumière; on n'observe plus ni brosse ni plateau; les limites périphériques sont simplement représentées par une ligne réfringente, souvent discontinue, bien visible sur les pièces traitées par le rouge magenta et le mélange acide picrique-carmin d'indigo, où celle-ci est colorée en bleu verdâtre. Le réticulum cytoplasmique est tuméfié en général, et par places, surtout dans les portions centrales, déchiqueté et parfois même complètement détruit; çà et là, il existe d'assez nombreuses granulations fuchsinophiles. Je n'ai pu constater de karyolyses nettes.

B) Anses de HENLE. — Les cellules bordantes ne sont pas modifiées, mais la lumière est obstruée par un caillot qui est toujours plus ou moins rétracté sur les pièces fixées et dont l'aspect varie suivant la technique.

Sur les pièces fixées par un mélange à base de sublimé et colorées par l'hématoxyline-éosine, ces produits affectent l'aspect de masses vitreuses, anhistes, irrégulièrement coagulées et fixant l'éosine.

L'emploi des mélanges osmiqués suivi de la coloration rouge magenta·

violetacide-vert lumière met en évidence d'autres détails; dans ces conditions, la lumière paraît obstruée par une substance homogène, parsemée de petites granulations fixant énergiquement les colorants plasmatiques; en outre, il existe quelques corpuscules fuchsinophiles.

c) Glomérules de MALPIGHI. — Dans un certain nombre de glomérules, la capsule de BOWMANN est remplie par un exsudat finement granuleux, très abondant, qui comprime énergiquement le peloton vasculaire, de telle sorte que celui-ci fait défaut sur un certain nombre de coupes sériées.

D) Tubes droits. — Les lésions sont très accusées et s'étendent à presque toutes les cellules.

Au début, on voit se développer dans le cytoplasma une série de granulations fixant intensivement le mélange carmin d'indigo-acide picrique ainsi que le colorant de BENDA; ces dernières dessinent un réticulum à mailles larges (le noyau de la cellule y tiendrait) dont les dimensions continuent à s'accroître; finalement les limites de la cellule s'effacent et les granulations du cytoplasma tombent dans la lumière canaliculaire.

Les noyaux offrent une résistance remarquable à ces processus dégénératifs et persistent à peu près intacts après la destruction du cytoplasma : toutefois leur colorabilité est sensiblement diminuée.

Certains canalicules sont complètement obstrués par un coagulum plus ou moins finement granuleux; les cellules de revêtement ne sont plus représentées que par quelques noyaux appliqués contre la limitante ou encore plongés au sein même du coagulum.

Les extravasations sont peu accusées et ne se traduisent sur les coupes que par la présence d'hématies à l'intérieur des tubes droits.

Deuxième partie : Sérum de congre.

Le sérum, dont je me suis servi, a été recueilli au laboratoire de Concarneau, pendant l'été de 1900; je crois inutile de reproduire ici la technique expérimentale à laquelle j'ai eu recours, puisqu'elle a été décrite ici même par MM. GLEY et CAMUS(1).

En opérant de cette façon, j'ai toujours obtenu du sérum aseptique et clair dans les proportions indiquées ci-après :

(1) Ces Archives, t. V, fasc. 3 et 4, p. 250, 1898.

Congres (1)	Poids en gr. (2)	Quantité de sang recueilli par l'aorte, exprimée en c.c. (3)	Date de la prise
I	1550	15	29 août.
II	1305	21	31 »
III	1105	11	1 septembre.
IV + V	1310	9	5 »
VI	1542	23	7 »
VII	1020	22	11 »
VIII	748	11	11 »
IX	496	6	13 »
X	1032	14,5	13 »
XI	1895	10 (4)	13 »
XII	796	18	14 »
XIII	1322	26,5	14 »
XIV	748	11,5	14 »

Je n'ai rien à ajouter, à propos des propriétés physiques et organoleptiques du sérum de congre, aux renseignements donnés antérieurement par le professeur Mosso; je ne pourrais que répéter ce que ce savant physiologiste a écrit à ce sujet.

Pour les expériences relatées ci-dessous, les animaux utilisés ont été le lapin, le cobaye, le hérisson, le crapaud, l'anguille et le labre commun. Sur le lapin et le cobaye, les injections ont été, en général, poussées par une veine auriculaire (5); sur le hérisson, par la veine fémorale; sur le crapaud, par la veine médiane abdominale et les sacs lymphatiques; sur les autres, par voie souscutanée.

Expérience VIII. — 29 août 1900. Lapin ♂. Poids 1210 gr.

Dates	Quantité de sérum de congre injectée sous la peau, exprimée en c.c.	N° du congre ayant fourni le sérum	Observations
29 août 1900	0,05 (*)	I	Pas de réaction.
30 »	0,2 (*)	I	
31 »	0,5 (*)	I	
1 septembre 1900	1	II	
1 »	1	II	

(*) En solution dans l'eau salée à 10/1000.

(1) Toutes des femelles immatures.

(2) Ces chiffres n'ont qu'une valeur très relative, attendu que les animaux se gorgeaient, dans la nasse où ils étaient capturés, de têtes de sardines, en quantités considérables, souvent plusieurs centaines de grammes.

(3) La quantité de sérum était en général sensiblement inférieure à la moitié du volume du sang.

(4) Une fausse manœuvre a empêché de recueillir la totalité du sang.

(5) Sauf dans l'expérience XIII, où l'injection a été faite par voie sous-arachnoïdienne et dans les expériences VIII et IX par voie souscutanée.



Le 2 septembre, l'animal ne pèse plus que 995 gr.; les injections sont alors suspendues et la mort survient le 5 septembre, vers 11 heures du matin. A l'ouverture du corps, les reins apparaissent congestionnés; à la coupe macroscopique, la substance médullaire est presqu'aussi sombre que la substance corticale. Le foie est également congestionné.

Technique : Liquide de Lindsay; rouge magenta et mélange de Benda.

Les tubes coutournés sont, pour la plupart, tapissés par des cellulles claires démesurément augmentées de hauteur, de sorte que la lumière a disparu; du côté des glomérules, on note des épanchements séreux intracapsulaires; enfin, l'épithélium d'un certain nombre de tubes droits est détruit; ces derniers sont remplis soit par un coagulum granuleux, soit par du sang, soit encore par un mélange des deux derniers; enfin, il existe des hémorragies légères, en nappes, entre les tubes collecteurs.

Expérience IX. — 29 août 1900. Lapin ♂. Poids : 2240 gr.

Dates	Quantité de sérum de congre injectée sous la peau, exprimée en c.c.	N° du congre ayant fourni le sérum	Observations
29 août 1900	0,2	I	10 minutes après l'injection, hématurie légère, reconnaissable au microscope. Léger myosis. Secousses convulsives. L'animal revient rapidement à l'état normal.
30 »	0,2	I	
31 »	0,5	I	
1 septembre 1900	0,5	I	
5 »	0,5	IV + V(*)	
6 »	0,5	IV + V	
7 »	0,5	IV + V	
8 »	0,5	VI	
9 »	1	VI	
10 »	2	VI	
11 »	2	VI	
12 »	2	VII	
13 »	2	VIII	
14 »	2	IX	

(*) Lorsqu'il s'agit de mélange de plusieurs sérums, ceux-ci sont indiqués par le chiffres romains correspondants, réunis par le signe +.

La dernière injection souscutanée est faite le 14, à 9 heures du matin; à 2 heures de l'après-midi, injection par une veine auriculaire de 2 c.c. de sérum (XII); l'animal présente simplement, à la suite de cette opération, un peu d'hébétude et de paresse passagère; le 15, à 9 heures du matin, je pratique une nouvelle injection intraveineuse d'un mélange de sérum (XII + XIII + XIV). L'animal meurt vers 4 heures. L'autopsie montre des hémorragies souscutanées; le péritoine est rempli d'énormes caillots

hémorragiques et d'une dizaine de centimètres cubes de sang liquide. Le liquide céphalorachidien est coloré en rouge; la moelle(1) ramollie; les reins congestionnés.

a) Technique : Alcool absolu; méthode de WEIGERT pour la fibrine.

b) Sublimé acétique; hématoxyline-éosine.

c) Liquide de LINDSAY; rouge magenta et mélange de BENDA; hémalun.

Seules les hémorragies sont très manifestes : elles portent sur les zônes moyennes et centrales. Les altérations épithéliales sont relativement peu accusées; un petit nombre de tubes seulement est atteint, mais la systématisation des lésions est ici des plus accusées : alors que ces dernières sont très marquées dans certains tubes, elles sont nulles ou presqu'inappréciables sur les autres(2).

---

(1) Des préparations au WEIGERT-PAL ont mis en évidence de nombreuses gaines dégénérées.

(2) Lors de ma première communication à la Société de Biologie, 19 mars 1898, M. MALASSEZ insista sur ce fait, qu'il avait observé antérieurement sur des chiens, mordus par des serpents venimeux. Je reproduis ci-dessous les intéressantes remarques que ma note suscita de la part de ce savant :

« Les lésions rénales, que M. PETTIT a constatées chez des lapins et des cobayes morts à la suite d'injections de sérum d'anguille dans les veines auriculaires, me paraissent se rapprocher de celles que j'ai observées autrefois chez deux chiens que M. URUETA (Thèse de Doctorat, Paris, 1884) avait fait piquer par des serpents au Muséum. Les lésions, à vrai dire, avaient été différentes dans les deux cas; mais cela tient, je pense, à ce que dans l'un, la mort avait été très rapide, tandis que dans l'autre, elle avait été lente.

» Dans le premier cas, je ne parlerai que de celui-là, le chien, mordu par une vipère du Cap, avait succombé très rapidement, l'autopsie avait été faite immédiatement et cependant les cellules épithéliales d'un certain nombre de tubes, pas de tous, étaient devenues homogènes, réfringentes, comme si elles avaient été touchées par un fixateur énergique.

» Il est vraiment curieux de voir des doses de venin, évidemment très faibles, produire des lésions si notables et en si peu de temps. Il est intéressant aussi de les trouver très marquées sur certains tubes et pas ou peu sur d'autres. Or, cette différence d'action ne m'a pas paru pouvoir s'expliquer par des troubles circulatoires portant sur certains départements vasculaires. On ne peut guère admettre non plus qu'elle résulte de ce que le venin ne se serait pas mélangé au sang d'une façon homogène et se trouverait ainsi agir sur certains points seulement. Il est peut-être plus vraisemblable de supposer qu'elle est due à ce que toutes les différentes régions du rein ne fonctionnent pas simultanément, ou bien à ce que l'élimination du venin ne se fait pas partout de façon égale.

» Qu'on m'excuse de rappeler encore une fois, je l'ai fait souvent, des observations

Comme dans les autres cas, les cellules de revêtement des tubes contournés présentent une augmentation de volume, avec destruction partielle du réticulum cytoplasmique.

Expérience X. — 29 août 1900. Lapin ♂. Poids : 1015 gr. Injection dans une veine auriculaire de 0,3 c.c. de sérum de congre (I), dans l'eau salée, à 8 h. 47′ du matin. Agitation. Myosis. Respiration accélérée. Vers 9 h. 25′, l'animal semble se rétablir; il meurt néanmoins à 10 h. 55′.

Un accident, survenu pendant le lavage, a fait perdre les pièces.

Expérience XI. — 29 août 1900. Lapin ♀. Poids : 1105 gr. Injection dans une veine auriculaire de 0,5 c.c. de sérum de congre (I). Myosis. Respiration accélérée. Hébétude passagère. Quelques globules rouges dans l'urine 3 h. 46′ après l'injection.

L'animal s'est complètement remis et était encore en bonne santé le 17 septembre 1900.

Expérience XII(1). — 1 septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 1020 gr. Injection dans une veine auriculaire de 1,5 c.c. de sérum de congre (II), à 8 h. 51′ du matin. Convulsions, myosis. Mort à 8 h. 57′. Dans le cœlome quelques centimètres cubes de sang liquide; reins sombres, congestionnés.

Technique : *a*) Liquide de Bouin. Hématoxyline-éosine.

b) Liquide de Lindsay. Hémalun. Mordançage à l'alun de chrome. Rouge magenta et mélange de Benda.

Un certain nombre de tubes contournés, seulement, présentent des cellules dont le cytoplasma est démesurément accru de volume, et offre l'aspect clair déjà signalé; mais les tubes droits sont très profondément altérés(2) (voyez la figure 6).

Dans les zônes que les processus dégénératifs viennent d'envahir,

---

si peu nombreuses et si incomplètes; c'est uniquement pour insister sur le grand intérêt que présente ce genre de recherches. Il doit d'ailleurs exister des lésions analogues dans bien d'autres organes, elles mériteraient également d'être étudiées avec grand soin. »

(1) A la même date, 1er septembre 1900, je relève dans mes notes les expériences suivantes :

1° Deux crapauds (B. vulgaris ♀). Poids : 31 gr. et 110 gr. Injection au premier de 0,5 c.c. de sérum de congre (II) dans le sac lymphatique dorsal; pas de réaction. Au second de 1 c.c. de sérum de congre (II) dans la veine médio-ventrale; pas de réaction. Les animaux sont sacrifiés en parfaite santé le lendemain matin. Les reins ne présentent pas de lésions histologiques.

2° Une anguille de 105 gr. et deux labres (L. vetula) de 75 et 120 gr., reçoivent chacun, par voie souscutanée, 1 c.c. de sérum de congre (II); pas de réaction. Les animaux ne présentent aucun trouble huit jours après l'injection.

(2) Ces lésions portent, d'ailleurs, sur le plus grand nombre des tubes droits.

on voit apparaître dans le protoplasma, normalement à peu près clair, des cellules de revêtement, des granulations se colorant intensivement en vert[1].

Les stades successifs de ce processus sont représentés en c_1, c_2, c_3, c_4, A, figure 6. Les granulations deviennent de plus en plus manifestes en même temps que les limites cellulaires s'effacent, B ; finalement, C, le tube n'est plus rempli que par un magma plus ou moins granuleux, parsemé de noyaux et de vacuoles. Dans ce cas, les coupes ne mettent pas en évidence de phénomènes hémorragiques accusés ; on constate, seulement, dans certains tubes droits la présence de globules sanguins, parfois assez nombreux pour former des chapelets étendus.

Expérience XIII. — 1er septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 915 gr. A 9 h. 26′ injection sous-arachnoïdienne, au niveau de la région lombaire, de 0,5 c.c. de sérum de congre (II). Myosis, tremblements fibrillaires. Cris. Puis, à partir de 11 h. 30′, apathie, paresse à se mouvoir. Mort à 1 h. 14′. Epanchement sanguin dans le canal médullaire. Hémorragie abondante dans le cœlome et entre les deux feuillets de l'épiploon. Plaques hémorragiques dans l'estomac et l'intestin.

Technique : Liquide de LINDSAY. Rouge magenta et mélange de BENDA.

Nombre de cellules des tubuli contorti présentent la dégénérescence claire, la lumière est remplie par un exsudat composé de granulations fixant intensivement la fuchsine et d'une masse amorphe prenant les colorants plasmatiques. L'épithélium des anses de HENLE est transformé en une masse granuleuse épaissie parsemée de noyaux souvent frappés de légère pyknose ; la lumière est dans ce cas sensiblement rétrécie.

C'est dans les tubes droits que les lésions atteignent leur maximum d'intensité : les cellules de revêtement sont presque toutes frappées; le cytoplasma est formé de grosses granulations et la plupart des éléments sont en voie de destruction ; les limites cellulaires font le plus souvent défaut et le réticulum cytoplasmique se résout en un magma qui obstrue le tube droit; celui-ci n'est alors plus représenté que par un coagulum plus ou moins finement granuleux, parsemé de noyaux pyknotiques, limité par la vitrée non modifiée.

Les hémorragies sont bien accusées dans la zône des tubes droits.

Expérience XIV. — 3 septembre 1900. Lapin ♀. Poids : 1310 gr.

---

(1) J'envisage spécialement dans ces lignes les préparations dont des fragments ont été figurés au numéro 6 de la planche et qui ont été obtenues après fixation au liquide de LINDSAY et coloration au rouge magenta et au mélange de BENDA.



Injection à 11 h. 6', par une veine auriculaire, de 1 c.c. de sérum de congre (III). Myosis, convulsions. Mort à 11 h. 17'. Hémorragie mésentérique. Epanchement sanguin sous la capsule du rein gauche. Quelques hématies dans l'urine de la vessie. Reins sombres.

Technique : *a*) Sublimé; hématoxyline éosique.

b) Liquide de Lindsay. Rouge magenta et mélange de Benda.

Les lésions, observées dans ce cas, présentent une analogie frappante avec celles de l'expérience XII. Malgré la brièveté de la survie (11 minutes), presque tous les tubes contournés sont atteints; le réticulum cytoplasmique se tuméfie, ses mailles s'agrandissent, et, par places il existe des granulations très nettes; ce processus aboutit rapidement à la disparition de la structure réticulée.

Comme le volume de la cellule s'est considérablement accru, la lumière a presque complètement disparu; les cellules viennent au contact les unes des autres et se compriment réciproquement.

Du côté des tubes droits on note les altérations décrites dans l'expérience XII.

Les coupes ne révèlent pas de phénomènes hémorragiques.

Expérience XV. — 7 septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 1020 gr. Injection à 10 h. 27' par une veine auriculaire, de 1 c.c. de sérum de congre (IV + V). A 10 h. 32', l'animal, qui jusqu'alors n'avait pas réagi, tombe sur le flanc, reste immobile et meurt à 10 h. 34'.

La cavité générale renferme 5 à 6 c.c. de liquide sanguinolent; dans le psoas et dans les muscles abdominaux, taches hémorragiques.

Technique : Liquide fort de Flemming. Safranine.

Les lésions des tubes contournés sont très voisines de celles observées dans l'expérience précédente; néanmoins elles sont sensiblement moins accentuées : la structure normale du cytoplasma est moins effacée que dans le cas précédent.

Les autres modifications ressemblent très exactement à ce qui a été décrit à propos de l'expérience XII; il est donc inutile d'y revenir. Je signalerai toutefois des extravasations sanguines accusées.

Expérience XVI. — 15 septembre 1900. Lapin ♀. Poids : 1472 gr. Injection à 2 h. 6', par une veine auriculaire, de 1 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV). Myosis, urines sanguinolentes (avec globules), convulsions. Mort à 2 h. 28'. Quelques centimètres cubes de sang liquide dans la cavité péritonéale; trois gros caillots; quelques hémorragies intramusculaires (psoas, diaphragme); taches ecchymotiques dans l'intestin et l'estomac.

Technique : Liquide de LINDSAY; rouge magenta et mélange de BENDA.

Les lésions, que présentent les coupes, ont un aspect particulier; indépendamment des altérations signalées plus haut, on remarque que la plupart des tubes droits sont remplis (et parfois même dilatés) par une masse compacte, très finement granuleuse, ne présentant plus aucune trace de limites cellulaires et parsemées de noyaux pyknotiques; cette dernière est formée par des cellules détachées et désagrégées.

Expérience XVII. — 15 septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 1094 gr. Injection, à 3 h. 9′, par une veine auriculaire de 0,5 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV). Myosis, selles sanguinolentes, paresse à se mouvoir, mort par section du bulbe à 8 h. 50′.

Epanchement sanguin intra-cœlomique; hémorragies stomacales et intestinales. Caillots dans la cavité générale. Vaisseaux mésentériques très gonflés. Reins congestionnés.

Technique : Liquide de LINDSAY; rouge magenta; mélange de BENDA.

Les tubes contournés sont pour la plupart atteints; les cellules qui les tapissent ont subi la dégénérescence claire ; dans quelques glomérules de MALPHIGHI, il existe un exsudat albumineux et un petit nombre d'hématies; nombre de tubes droits ont leur revêtement épithélial profondément altéré. Enfin, il existe des extravasations sanguines au voisinage des glomérules de MALPHIGHI, ainsi qu'au niveau des tubes droits et des tubes collecteurs.

Expérience XVIII. — 21 septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 2640 gr. Injection, à 9 h. 30′, du matin, par une veine auriculaire de 2 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV(1)). Myosis

(1) Cette expérience a été faite à Paris avec un mélange de sérums recueillis aseptiquement, le 14 septembre, à Concarneau et transporté dans des tubes scellés à la lampe.

Les expériences suivantes semblent montrer que la toxicité ne s'affaiblit pas rapidement :

1re, 14 septembre 1900. Cobaye ♂. Poids : 615 gr. Injection de 0.5 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par une veine auriculaire. Mort en 3 min.

2e, 14 septembre 1900. Lapin ♀. Poids : 1125 gr. Injection de 1 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par une veine auriculaire. Mort en 2 min.

3e, 14 septembre 1900. Lapin ♂. Poids : 775 gr. Injection de 2 c.c. de sérum de congre, chauffé pendant 15 minutes à 56—58° (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par une veine auriculaire. Pas de réaction, si ce n'est peut-être un très léger myosis.

4e, 26 novembre 1900. Cobaye ♀. Poids : 505 gr. Injection de 0,5 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par une veine auriculaire. Mort en 1′ 30″.

5e, 26 novembre 1900. Cobaye ♀. Poids : 487 gr. Injection de 0,25 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par une veine auriculaire. Mort en 2′ 5″.

à 9 h. 45′; quelques convulsions. Le 22, l'animal reste abattu, sans prendre de nourriture. Le 25, il est encore abattu et a sensiblement maigri; il ne pèse plus, en effet, que 2180 gr. Il meurt le 26 septembre à 8 h. 45′ du matin.

Le canal rachidien renferme du sang; pas de sang dans le cœlome; reins très durs, presque résistants. Le sang recueilli par section du cou se coagule.

Technique : *a*) Sublimé; hématoxyline-éosine, carmin aluné.

b) Alcool; coloration de la fibrine suivant WEIGERT.

c) Liquide de LINDSAY; rouge magenta; mélange de BENDA. Mordançage à l'alun de chrome.

Les coupes, colorées par le violet de gentiane suivant la méthode de WEIGERT, montrent que la plupart des tubes rénaux sont obstrués par des masses granuleuses présentant la réaction de la fibrine; déjà abondantes dans la zône corticale où on en observe au voisinage immédiat de la capsule, celles-ci sont particulièrement nombreuses dans les tubes droits (1); mais leur étude est surtout instructive sur les pièces traitées par le liquide de LINDSAY et colorées par le rouge magenta et le mélange de BENDA après mordançage à l'alun de chrome (solution aqueuse saturée).

Dans ces conditions, on constate les altérations suivantes :

Dans la plupart des cellules des tubes contournés, le réticulum cytoplasmique est tuméfié, et, par endroits, il est détruit, de telle sorte que, sur les coupes on a des espaces vides, qu'aucune teinture ne colore; les figures 3 et 4 offrent des exemples de ces altérations qui sont beaucoup moins accusées que dans les expériences où la survie n'a été que de quelques minutes. On remarque, d'ailleurs, que l'ordonnancement en files radiales des granulations cytoplasmiques est conservé, partiellement tout au moins, dans certaines cellules (figures 3 et 4 *r*); en outre, on observe, par places, des vestiges de plateau, *p* et de brosse, *b*.

Les noyaux présentent deux modes de dégénérescence :

A) Karyolyse. — Certains noyaux se dilatent, et deviennent vésiculeux (figure 3, n_1, n_2, n_3); ils ne tardent pas à se rompre et déversent leur contenu soit au sein même du cytoplasma (figure 3, n_5), soit directement dans la lumière canaliculaire (n_3).

Celle-ci est obstruée par un magma formé de granulations présentant les réactions colorées de la chromatine, mélangées à des masses finement granuleuses, fixant intensivement le mélange de BENDA.

(1) On compte, en moyenne, un tiers de tubes ainsi obstrués.



B) Pyknose. — D'autres noyaux offrent un autre genre d'altérations (1). La structure réticulée du noyau disparait progressivement et on n'a bientôt plus affaire qu'à une masse fixant diffusément les colorants nucléaires précis ; dans certains cas même, le noyau ne forme plus qu'une masse compacte, sans aucune différenciation.

En outre, je signalerai, dans nombre de tubes, la dislocation des cellules de revêtement, qui perdent leurs rapports avec la limitante et qui tombent ainsi en bloc dans la lumière ; trois cellules ainsi détachées sont représentées dans la figure 4, *c*1, *c*2, *c*3 ; leur cytoplasma forme une masse compacte et leur noyau est, sinon détruit, tout au moins profondément altéré.

Tous ces phénomènes n'ont qu'un très faible retentissement dans l'anse de HENLE ; dans les tubes droits, en revanche, l'épithélium est fréquemment détruit et dans ce cas, la lumière est plus ou moins complètement occupée, (suivant la rétraction produite par les réactifs), par un magma (figure 5), composé de granulations, présentant les réactions colorées de la chromatine et englobées dans une substance à peu près homogène teintée en vert intense par le mélange de BENDA, parsemée de vacuoles ; à côté de tubes ainsi modifiés, il en existe d'autres, en petit nombre il est vrai, dont l'épithélium est relativement peu altéré ; cependant la plupart des noyaux présentent, dans ces conditions, un degré très accusé de pyknose. Je dirai, enfin, qu'il n'y a pas trace d'hémorragies.

Expérience XIX. — 22 septembre 1900. Hérisson ♀, Poids 495 gr. Injection, à 10 h. 45', de 1 c.c. de sérum de congre (mélange des sérums XII, XIII, XIV) par la veine fémorale. L'animal est trouvé mort le lendemain matin, presque froid.

Vaisseaux très gonflés. Cœur rempli de caillots. Reins sombres, très durs.

Technique : liquide de LINDSAY, Rouge Magenta, Wasserblau.

Comme la mort remonte au moins à une ou deux heures, je ne puis songer à utiliser cette pièce pour l'étude des altérations cellulaires ; néanmoins, des coupes ont été pratiquées et elles suffisent pour mettre en évidence les phénomènes hémorragiques dont le rein est le siège ; une de ces coupes est représentée au numéro 1 de la planche ; les glomérules de MALPIGHI, sont gorgés de sang et dans quelques uns on observe des exsudats (*e*) séro-albumineux.

En outre, en nombre de points, (*s*), il existe des extravasations

(1) Ces deux modes dégénératifs semblent en général localisés dans des tubes différents ; néanmoins cette systématisation n'est pas absolue.



sanguines importantes, particulièrement nombreuses dans le voisinage des glomérules.

Certains tubes droits, (*s'*), sont noyés dans le sang extravasé; leur lumière est remplie d'hématies et ils sont, en outre, séparés les uns des autres par des collections sanguines.

Dans les conditions expérimentales indiquées ci-dessus, les reins des animaux qui ont reçu du sérum d'anguille ou de congre sont le siège d'altérations plus ou moins accusées, en tous cas assez comparables (1); ce fait est d'autant plus intéressant à signaler que la survie a été plus courte; déjà dans l'expérience IV, où l'animal n'a survécu que trois minutes et demie, les cellules d'un certain nombre de tubes contournés ont subi la dégénérescence claire; le cytoplasma s'est sensiblement accru de volume, s'est tuméfié et est détruit par endroits, en même temps qu'il s'est produit de la karyolyse.

Un autre exemple de lésions précoces est fourni par les expériences XII et XV; chez ces lapins, qui survécurent six et sept minutes à l'injection intraveineuse de 1,5 c.c. de sérum de congre, les cellules des tubes droits sont déjà le siège de processus dégénératifs très accusés.

Lorsque la dose et la toxicité du sérum sont assez faibles pour que l'animal puisse survivre pendant quelques heures, les altérations sont remarquablement intenses. Chez le lapin de l'expérience VIII, auquel on avait injecté par la jugulaire, 1/10e de centimètre cube de sérum, trois heures après l'injection, il n'existe pas, pour ainsi dire, de tube contourné qui ne renferme des cellules claires; celles-ci se présentent comme des éléments hyalins dans leurs parties centrales et de dimension anormale; elles font saillie dans la lumière canaliculaire qu'elles obstruent complètement; la plupart ne possèdent d'ailleurs pas de limites distinctes. Du côté des tubes droits, on note également des altérations profondes : certains canalicules sont encore tapissés par un épithélium normal; mais dans un certain nombre de ceux-ci, les cellules épithéliales se continuent insensiblement avec une masse compacte, granuleuse, obstruant la lumière; dans d'autres tubes, la dégénérescence est encore plus accusée et tout se réduit à un magma granuleux, remplissant la lumière canaliculaire et présentant à sa surface quelque noyaux altérés; on compte en moyenne un dixième de tubes ainsi remplis de cylindres.

(1) Le sérum de congre, cependant, m'a paru, dans les conditions où j'ai expérimenté, sensiblement moins actif que celui de l'anguille.



Dans l'expérience XVIII, les lésions revêtent une intensité encore plus grande; presque toutes les cellules des tubes contournées sont atteintes, le cytoplasma est tuméfié, rompu par endroits; le noyau frappé de karyolyse ou de pyknose; des cellules entières se détachent de la limitante et tombent dans la lumière; en outre, une proportion considérable de tubes renferment des cylindres.

On notera, enfin, la systématisation(1) très manifeste des lésions; alors que certains tubes sont peu atteints ou même complètement indemnes, d'autres présentent des altérations telles qu'ils sont vraisemblablement incapables de remplir leur rôle physiologique. Ce fait semble indiquer que le rein des mammifères, malgré sa conglobation, peut néanmoins, dans certaines conditions, fonctionner segmentairement, rappelant ainsi sa structure primitive.

En résumé, l'injection intra-vasculaire de quantités très faibles de sérum d'anguille et aussi de sérum de congre détermine chez le lapin et le cobaye, dans un laps de temps souvent extrêmement court, des lésions structurales dans les éléments constitutifs du rein; celle-ci sont caractérisées par la dégénérescence claire des cellules des tubes contournés et par la formation de cylindres.

Il m'a paru que ces constatations, outre leur intérêt propre, au point de vue des effets toxiques du sérum d'anguille et de congre, ont une portée plus générale; les altérations cellulaires, dont il a été question, peuvent se produire, en effet, comme on l'a vu, avec une rapidité extrême; il y a donc là un exemple remarquable de la facilité avec laquelle les éléments cellulaires peuvent subir des modifications morphologiques profondes(2).

2 janvier 1901.

---

(1) Naturellement, quand la dose et l'activité du sérum ainsi que la survie sont assez considérables, les lésions s'étendent à la totalité des éléments rénaux.

(2) LAUNOY (*Bulletin du Muséum de Paris*, nº 1, 1901), a récemment observé des altérations comparables à la suite de l'envenimation buthoïque.



Explication de la planche.

Toutes les figures de cette planche ont été exécutées à la chambre claire de ZEISS-ABBE, d'après des préparations fixées par le liquide de LINDSAY et colorées par le rouge magenta suivi du mélange de BENDA (avec mordançage à l'alun de chrome)(1).

Figure 1. — Expérience XIX. — Hérisson. Sérum de congre. Oculaire 1, objectif 3, LEITZ. Survie 20 heures environ (?). Cette figure est destinée à mettre en évidence les hémorragies qui infiltraient le rein de cet animal. Le sang distend les vaisseaux des glomérules de MALPIGHI, (*m*), à l'intérieur desquels il existe un léger exsudat albumineux, (*e*); en d'autres points, il forme des nappes étendues, (*s*) ou infiltrées entre les tubes droits et à l'intérieur de ceux-ci, (*s'*).

Figure 2. — Expérience IV. — Cobaye. Sérum d'anguille. Oculaire I, objectif 1/16, tube 170, LEITZ. Survie 3' 30". Coupe sensiblement perpendiculaire à l'axe d'un tube contourné dont les cellules, démesurément accrues de volume, oblitèrent presque complètement la lumière; le cytoplasma est devenu fortement granuleux et est détruit par places (*a*); il n'existe plus trace de plateau, ni de brosse; les limites cellulaires ont disparu en partie; en certains points, on observe des granulations fixant les colorants nucléaires, (*g*); (*n*), noyaux; (*l*), limitante.

Figure 3. — Expérience XVIII. — Lapin. Sérum de congre. Oculaire I, objectif 1/16, tube 170, LEITZ. Survie 5 jours. Coupe d'un tube contourné. La brosse et le plateau (*p*) subsistent encore à l'état de vestige dans quelques cellules; de même, quelques éléments présentent encore un groupement radial des granulations cytoplasmiques (*r*); la plupart des noyaux (*n*) sont dilatés et en voie de karyolyse (n_1, n_2, n_3, n_4); quelques granulations chromatiques, (*g*), sont éparses dans le cytoplasma; un noyau (n_3) déverse son contenu directement dans la lumière canaliculaire; celle-ci est obstruée par des granulations fixant les colorants nucléaires (*g*) entre lesquelles il existe des masses, (*m*), se colorant par les teintures plasmatiques; (*l*) limitante.

Figure 4. — Expérience XVIII. — Lapin. Sérum de congre. Oculaire I, objectif 1/16, tube 170, LEITZ. Survie 5 jours. Coupe d'un tube contourné. Certains noyaux présentent une coloration diffuse, l'un d'eux, (n_1), forme presque une masse compacte; d'autres, (n_2 et n_3), fixent diffusément les colorants plasmatiques. La lumière renferme trois cellules détachées (c_1, c_2, c_3), à divers stades de régression.

(1) Sauf la figure 1, où le mélange de BENDA a été remplacé par une solution aqueuse saturée de Wasserblau.



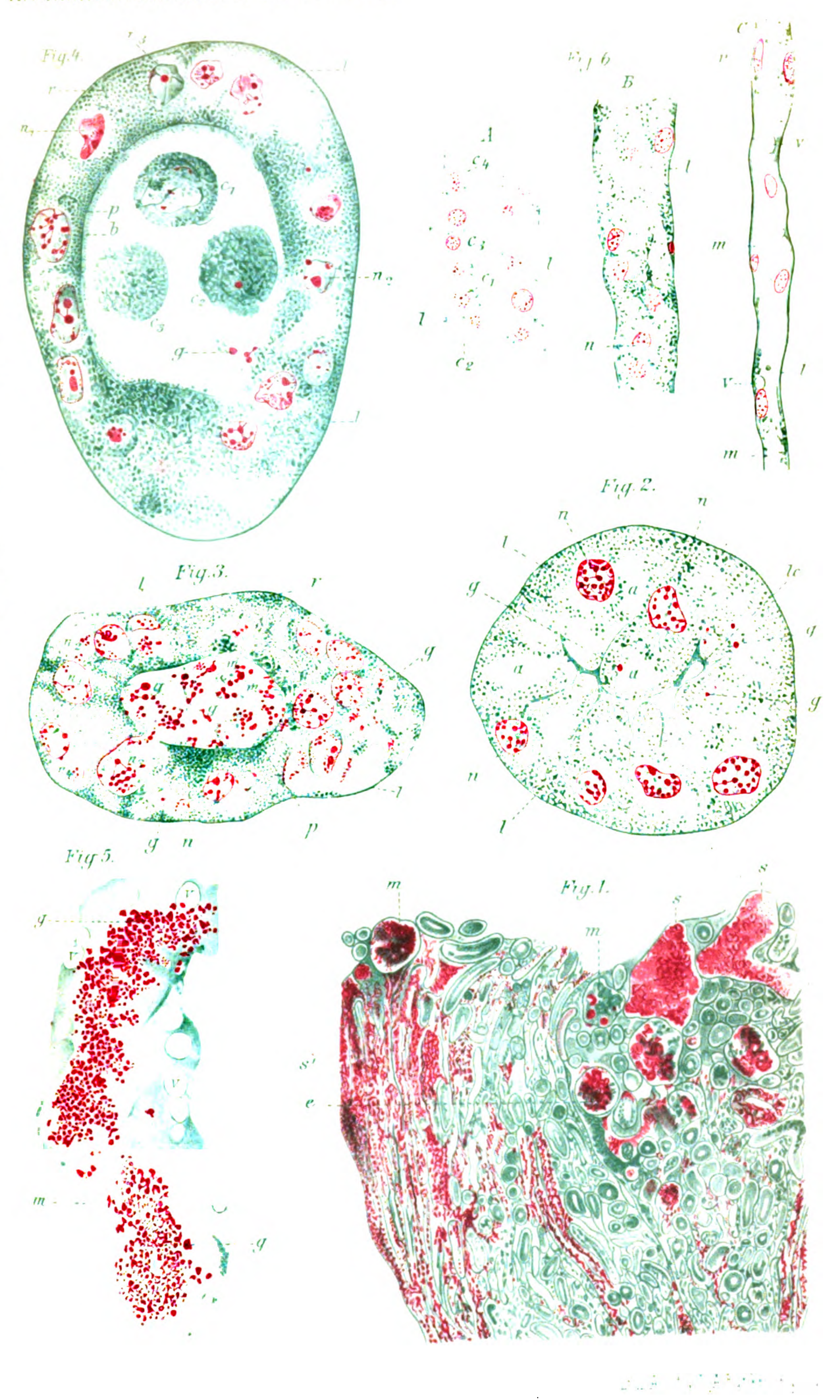
Les autres lettres comme ci-dessus.

Figure 5. — Expérience XVIII. — Lapin. Sérum de congre. Oculaire I, objectif 1/16, tube 170, LEITZ. Survie 5 jours. Magma obstruant un tubedroit dilaté dont l'épithélium était détruit. (*g*), granulations, fixant le rouge magenta, englobées dans une masse, (*m*), colorée par les teintures plasmatiques et creusée de vacuoles, (*v*).

Figure 6. — Expérience XII. — Lapin. Sérum de congre. Oculaire I, objectif 8, tube 170, LEITZ. Survie 6 minutes. Ces figures représentent trois stades successifs de la dégénérescence des cellules qui tapissent les tubes droits.

En A, on voit apparaître dans le cytoplasma des cellules (c_1, c_2, c_3), des granulations, fixant le mélange de BENDA et s'accroissant progressivement.

En B, il n'existe plus de limites cellulaires appréciables; en C, le tube droit est rempli par un coagulum, (*m*), plus ou moins granuleux parsemé de noyaux, (*n*), et de vacuoles, (*v*). Les autres lettres comme ci-dessus.


Fig. 4.
Fig. 6
A
B
C
Fig. 2.
Fig. 3.
Fig. 5.
Fig. 1.

ARBEIT DEM LABAUS ORATORIUM DES PROFESSOR NENCKI IN PETERSBURG.

Ueber das Calciumsuperoxyd (Gorit) und seine therapeutische Anwendung

VON

Dr SOPHIE HORNSTEIN.

Bekanntlich wird der Speisebrei im Darmrohr des Menschen, sowie der höheren Wirbelthiere, nicht allein durch die Verdauungssäfte, sondern auch durch die darin befindlichen Spaltpilze zersetzt. Nur bei den die arctischen Gegenden bewohnenden Thieren fehlen nach den interessanten, anlässlich der schwedischen Polarexpedition angestellten Untersuchungen des Dr LEWIN (1), die Spaltpilze im Darminhalt und folglich auch die durch sie bewirkten Gährungen der Kohlehydrate und des Eiweisses der Nahrung. Diese Gährungen im Verdauungskanal verlaufen bei fast absolutem Sauerstoffmangel, denn nach den übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren enthalten die Darmgase keinen Sauerstoff(2). Nur die Magengase enthalten etwas davon, von der verschluckten Luft herrührend. Die Dünndarmgase bestehen aus Kohlensäure, Wasserstoff und Stickstoff. In den Dickdarmgasen sind ausser diesen noch Methan, Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan enthalten.

Vor Kurzem haben NENCKI und ZALESKI(3) die Frage aufgeworfen, wie sich die Zersetzung des Speisebreis gestalten wird, wenn den Darmgasen auch Sauerstoff beigemischt werde. Als Sauerstoffentwickler im

---

(1) *Om bacteriers förekomst i de arktiska trakterna.* Hygiea, 1899, Stockholm.

(2) PLANER, RUGE, HOFMAN, TAPPEINER, u. A. m.

(3) *Ueber das Verhalten des Benzoyl- und des Calciumsuperoxyds im Verdauungskanal des Menschen und des Hundes.* HOPPE-SEILER's Zeitschrift für physiologische Chemie, Band XXVII, Heft 6.

Darme benutzten sie das Benzoylsuperoxyd und später als es sich zeigte, dass die durch Zersetzung dieses Körpers entwickelte Sauerstoffmenge nur sehr gering war, das Calciumsuperoxyd, das unter dem Namen *Gorit* käuflich zu haben ist. Das Ergebniss der Fütterungsversuche bei Hunden war, dass bei täglichen Dosen von 3 bis 10 gr. durch das Calciumsuperoxyd sowohl die Ausscheidung des vom Indol herstammenden Harnindicans, sowie überhaupt der gesammten Aetherschwefelsäuren merklich vermindert wurde, dass also das Calciumsuperoxyd eine fäulnisswidrige Wirkung im Darmrohr hatte. Dabei war es allerdings unentschieden, was eigentlich die Darmfäulniss verminderte. Da das Calciumsuperoxyd bei Berührung mit organischen Substanzen und bei der Bruttemperatur, selbst mit destillirtem Wasser, in Kalkhydrat und Sauerstoff nach der Gleichung :

$$CaO_2 + H_2O = Ca(OH)_2 + O$$

zerfällt, so war es unentschieden, ob die Wirkung dem entstehenden Kalkhydrate oder dem Sauerstoff zuzuschreiben sei. Um der Frage näher zu treten, habe ich daher vergleichende Versuche über die antiseptische Wirkung des Calciumhydroxyds, des Calciumsuperoxyds und des Wasserstoffsuperoxyds angestellt. Im Verlaufe dieser Versuche haben sich auch einige therapeutische Gesichtspunkte eröffnet, die ich ebenfalls einer experimentellen Prüfung unterworfen habe und erlaube mir in folgendem die erhaltenen Resultate hier kurz mitzutheilen.

Das Calciumsuperoxyd, durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Kalkhydrat bereitet, ist ein weisses, krystallinisches, in Wasser fast unlösliches Pulver, von etwas laugenhaftem Geschmack, das 4 Moleküle Krystallwasser enthält und folglich nach der Formel $CaO_2 + 4H_2O$ zusammengesetzt ist. Trocken aufbewahrt hält es sich jahrelang unverändert. In Wasser suspendirt zersetzt es sich, namentlich bei Berührung mit organischen Substanzen allmählich. Bei der Bruttemperatur ist die Zersetzung viel lebhafter. Als in einem, in unserem Laboratorium angestelltem Versuche 5 gr. Gorit mit 100 c.c. Wasser übergossen und bei 37° in einem mit Ableitungsröhrchen versehenen Kölbchen aufgestellt wurden, begann schon nach etwa einer halben Stunde eine lebhafte Gasentwicklung. Am nächsten Tage, circa nach 18 Stunden, wurde eine Probe des entweichenden Gases über Quecksilber aufgefangen und die quantitative Bestimmung ergab, dass das Gas aus 48 Vol. % Sauerstoff und 52 Vol. % Stickstoff — von der eingeschlossenen Luft herrührend — bestand. Auch in alkalischer Lösung findet diese Zersetzung statt und so ist es begreiflich,

dass das Calciumsuperoxyd im lebendigen Körper der Warmblüter überall zu einem Sauerstoffentwickler werden kann.

Das wasserfreie Calciumsuperoxyd müsste bei der Zersetzung nach der Gleichung $CaO_2 + H_2O = Ca(OH)_2 + O$ etwa 155,2 c.c. Sauerstoff auf 0° und 760 mm. Quecksilberdruck bezogen, entwickeln. Da das Calciumsuperoxyd aber 4 Molecüle Krystallwasser enthält, so ergiebt sich für das krystallisirte Salz nach der obigen Gleichung genau die Hälfte des Sauerstoffs, d. h. 77 c.c. für 1 gr. des krystallisirten Salzes. Das von der Firma von HEYDEN Nachfolger in Radebeul bei Dresden bezogene Calciumsuperoxyd (Gorit) mit Jod und unterschwefligsaurem Natron titrirt, ergab einen höheren Sauerstoffgehalt und zwar war in zwei zu verschiedenen Zeiten bezogenen Praeparaten der Sauerstoffgehalt gleich 89,0 resp. 90,2 c.c.; im Mittel 89,6 c.c. Sauerstoff. Da nun 1 c.c. Sauerstoff bei 0° und 760 Barometerstand 1,43 mgr. wiegt, so giebt 1,0 gr. des käuflichen Gorit's 0,128 gr. Sauerstoff ab. Danach enthält das käufliche Gorit weniger Krystallwasser, als die obige Formel verlangt.

Die Versuche über die antiseptische Wirkung des Gorits und des Kalkhydrates wurden in der Weise angestellt, dass zu je 10 c.c. einer 1 bis 2 tägigen Bouilloncultur von B. coli commune, cholerae, typhi und des B. pyocyaneus 0,1 bis 0,5 gr. Gorit, resp. Kalkhydrat zugesetzt wurden, tüchtig umgerührt und nach bestimmten Zeitintervallen in sterile Bouillon übergeimpft. Das Ergebniss dieser Versuche war, dass das käufliche Gorit ziemlich *die gleiche antiseptische Wirkung*, vielleicht ein wenig stärkere, als die *entsprechende Kalkhydratmenge* hatte. So z. B. wurde durch Zusatz von 0,3 gr. Gorit resp. Kalkhydrat das B. coli commune nach 15 Minuten, der B. pyocyaneus nach 35 Minuten, der B. cholerae nach 10 Minuten, der Typhusbacillus noch 15 Minuten abgetödtet. Der resistente Staphylococcus aureus wurde durch 0,3 gr. Gorit erst nach 2 Stunden und durch 0,5 Gorit nach 1 Stunde und 10 Minuten abgetödtet. In dieser Hinsicht waren die beiden Kalksalze viel schwächer als die wässerige Lösung des Wasserstoffsuperoxyds.

Ich benutzte bei meinen Versuchen käufliches Wasserstoffsuperoxyd, dessen Gehalt an $H_2O_2 = 2,13$ % gefunden wurde. 3 c.c. dieser Lösung zu 10 c.c. der Bouilloncultur zugesetzt, vernichteten den B. cholerae nach 2 Minuten, B. coli nach 5 Minuten, B. typhi nach 10 Minuten. Hervorheben will ich, dass bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd oder Gorit zu den Spaltpilzculturen Sauerstoff frei wird. Eine ungemein starke Sauerstoffentwicklung findet statt bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und ebenso, wenn auch bedeutend schwächer, von Calciumsuperoxyd zu den

Kulturen des B. pyocyaneus, so dass wegen des starken Schäumens die Versuche mit pyocyaneus und Wasserstoffsuperoxyd nicht gemacht werden konnten. Offenbar ist es die Wirkung des Pyocyaneusenzym's auf die Superoxyde.

Auf Grund der Versuche von M. NENCKI und J. ZALESKI hat Dr ROSZKOWSKI, Kinderarzt in Warschau, therapeutische Versuche bei Magendarmcatarrhen der Kinder angestellt. Nach den von ihm veröffentlichen Beobachtungen(1) soll die Wirkung des Gorits diejenige von Kalkmilch in diesen Fällen, besonders in der s. g. dyspepsia acida, übertreffen. Den günstigen Erfolg schreibt Dr ROSZKOWSKI einerseits der Alkalinität des Calciums, andererseits der antiseptischen Wirkung des atomistischen Sauerstoffs zu.

Aus meinen Versuchen geht hervor, dass das Gorit ein verhältnissmässig gut desinfecirendes Mittel ist, allerdings nicht so gut, wie das Wasserstoffsuperoxyd, wirkt aber ebenso stark wie Kalkhydrat und hat nicht die Nachtheile der beiden.

Der Umstand, dass das Gorit bei der Bruttemperatur leicht in Kalkhydrat und aktiven Sauerstoff zerfällt, legte den Gedanken nahe diese Substanz auch zur Desinfection der Mundhöhle zu verwenden. Ich habe daher Gorit in verschiedenen Verhältnissen zu Zahnpulver und Zahnpasta zugesetzt und gleichzeitig die Einwirkung dieser Präparate, so wie des reinen Gorits auf die Mundschleimhaut und die Zähne experimentell geprüft. Reines Gorit, statt Kalkcarbonat als Zahnpulver angewendet, reizt entschieden die Mundschleimhaut und hinterlässt einen unangenehmen laugenhaften Geschmack. Es empfahl sich daher nur einen bestimmten Procentgehalt von Gorit dem üblichen Zahnpulver zuzusetzen. Was die Einwirkung auf die Zähne betrifft, so habe ich meine Versuche sowohl an gesunden, wie auch an cariösen Zähnen angestellt, von den letzteren auch an solchen die ganz kurz vorher extrahirt und keinen späteren Manipulationen (Reinigen, Auskochen) unterzogen wurden. Alle diese Zähne wurden während 5 Minuten bis 24 Stunden (bei längerer Zeitdauer bei Bruttemperatur) der Einwirkung von verschiedenen Emulsionen des Gorits (2 1/2—5—10 %) unterworfen. Die zweckmässigste Goritemulsion war im Verhältniss von 1 Theil Gorit auf 10 Theile Wasser. Es wurde gewöhnlich in ein Reagenzröhrchen 0,5 c.c. Gorit hineingeschüttelt, dann 5 c.c. destillirtes Wasser hinzugefügt.

Zur Controle wurden die Zähne in sterile Bouillon eingetaucht,

(1) Gazeta lekarska. Jahrgang 1899.



umgeschüttelt, nach 5—10 Minuten u. s. w. mit steriler Pincette herausgenommen, die Bouillon bei Bruttemperatur stehen gelassen; die Zähne aber in die die Goritemulsionen eingetaucht.

Nach Verlauf von 5—10 u. s. w. Minuten wurden die Zähne aus den Goritemulsionen herausgenommen, mit steriler Bouillon ausgewaschen, ebenfalls in sterile Bouillonröhrchen eingetaucht und bei Bruttemperatur stehen gelassen. Bemerken will ich, dass bei der Einwirkung der Goritemulsion auf die Zähne bei der Bruttemperatur eine langsame, tagelang anhaltende Gasentwicklung stattfindet, welches Gas bei näherer Untersuchung sich als Sauerstoff erwies. Die Bouillonröhrchen wurden jeden Tag besichtigt und bei eingetretener Trübung mikroskopisch untersucht. Die erhaltenen Resultate werden weiter unten angeführt. Ich habe auch Zähne bis 6 Tage lang in der Goritemulsion bei der Bruttemperatur stehen gelassen. Die Veränderungen, die dabei constatirt wurden, bestanden darin, dass die Zähne viel reiner und blanker erschienen, aber etwas durchsichtiger und weicher. Bei der näheren Untersuchung mit der Lupe waren aber keine Veränderungen in der Structur der Zähne bemerkbar. Die Durchsichtigkeit und Weichkeit der Zähne war jedenfalls die Folge der langen Einwirkung des Wassers bei der Bruttemperatur; denn als ich zur Controle Zähne in destillirtem Wasser ebenso lang bei Bruttemperatur gehalten habe, wurden sie ebenfalls weicher und durchsichtiger, aber nicht so rein und blank, wie beim Liegen in der Goritemulsion. Die Desinfectionsversuche der Zähne mit Gorit fielen verschieden aus, je nachdem mit Wasser ausgekochte oder frisch gezogene, mit Blut befleckte Zähne, cariöse oder intacte angewandt wurden. Ausgekochte cariöse Zähne, nachdem sie 24 Stunden in Goritemulsion gelegen haben, in sterile Bouillon übertragen, gaben kein Wachsthum der Bacterien, sie waren desinficirt; während Controlröhrchen von gleichen Zähnen, bevor sie in Gorit gebracht wurden, trübe wurden und bei der mikroskopischen Untersuchung die Gegenwart von Heubacillus und Staphylococcus aureus ergaben. Die desinfecirende Kraft des Gorits war also der Art, dass im Laufe von 24 Stunden die Sporen des B. subtilis abgetödtet wurden. Bei einigen Zähnen trat schon nach 5 minutenlanger Einwirkung des Gorits keine Trübung ein.

Bei den Versuchen mit frisch gezogenen nicht ausgekochten cariösen Zähnen constatirte ich, dass aus denselben in Bouillon alle möglichen Spaltpilze ausgewachsen sind. Isolirt haben wir: Sarcine, Staphylococcus, B. subtilis mit Sporen, Tetragenus, Leptotrix, Schimmelfäden, Stäbchen ähnlich dem B. coli commune oder Proteus und andere Arten (längliche,



fadenförmige und kleine dicke Stäbchen). Nachdem die gleichen Zähne eine halbe bis 2 Stunden lang in 10 % Goritemulsion blieben und hierauf in sterile Bouillon übertragen wurden, sind darin entweder nur die Stäbchen des Bacillus subtilis ausgewachsen oder die Bouillon blieb ganz steril. In der zahnärztlichen Praxis dürften sich für die Desinfection der Mundhöhle besonders das Zahnpulver mit Zusatz von 20 bis 30 % Gorit empfehlen. Zahnpasten mit Zusatz von Seifen und anderen organischen Substanzen dargestellt, dürften sich weniger eignen, da das Gorit in Berührung damit schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Sauerstoffentwicklung allmählig sich zersetzt. Dagegen sind trockene Zahnpulver mit Holzkohle oder Kalkcarbonat sehr lange Zeit haltbar. Es ist auch zu berücksichtigen, dass das Gorit wegen seiner Unlöslichkeit nur im Momente der Zersetzung seine Wirksamkeit entfaltet und nur da wirken kann, wo es eingedrungen ist; daher auch in den Höhlungen cariöser Zähne, wo Gorit nicht eindringt, eine antiseptische Wirkung kaum zu erwarten ist. Ich habe ausser mit Goritemulsionen auch mit einem gorithaltigen Zahnpulver, welches vom Mag. Pharm. KRESSLING nach folgendem Recepte bereitet wurde, Versuche an cariösen Zähnen angestellt : Calcar. carbonic. 35,0; Magnesiæ carbonic. 6,0; Riz. Iridis flor. 3,0; Gorit 3,0—6,0; Ol. Menthae piper. 0,5; Ol. Caryophyll. gtt. 1; Ol. Anisi stellat. gtt. 1.

Das Ergebniss dieser Versuche, wie auch derer mit der Goritlösung, veranschaulicht die folgende Tabelle, worin + Wachsthum bedeutet, das Zeichen — Abtötung.

Vor der Einwirkung des Desinficiens.

10 % Goritemulsion	+	Leptotrix. B. coli commune, Proteus, Coccen.	nicht ausgekochte Zähne.
» Zahnpulver	+		
10 % Goritemulsion	+	Nur subtilis	ausgekochte Zähne.
» Zahnpulver	+		

Nach der Einwirkung des Desinficiens.

	15 Min.	30 Min.	1 St. 15'	2 St.	
10 % Goritemulsion	+	—	—	—	nicht ausgekochte Zähne.
» Zahnpulver	+	—	—	—	» » »
10 % Goritemulsion	—	—	—	—	ausgekochte Zähne.
» Zahnpulver	—	—	—	—	» »

Ausgehend von der Thatsache, dass Cyanwasserstoff durch Wasserstoffsuperoxyd in das in kleinen Dosen ungiftige Oxamid verwandelt wird, hat Dr KROHL (1) auf Veranlassung von Prof. KOBERT in Dorpat untersucht,

(1) Arbeiten aus dem pharmak. Institut in Dorpat. Heft VII, p. 153, Jahrgang 1891.

ob vielleicht dass Wasserstoffsuperoxyd(1) bei Blausäurevergiftung als Antidot zu verwerthen sei und durch Versuche constatirt, dass man mit Hülfe von Wasserstoffsuperoxyd im Stande ist Katzen, Hunde und Kaninchen zu retten, welche per os oder subcutan die eben tödliche oder die tödliche sogar übersteigende Dosis von Blausäure erhalten haben.

Da nun das Calciumsuperoxyd bei der Einwirkung von Salzsäure in erster Instanz Chlorcalcium und Wasserstoffsuperoxyd giebt, so habe ich auch geprüft, welche Wirkung das Calciumsuperoxyd bei Vergiftungen mit Cyankalium haben wird.

Bei meinen Versuchen verwendete ich eine 1 % Lösung des käuflichen Cyankaliums, wovon mittelgrosse Kaninchen nach Injection von 1 c.c. in den Magen (gleich 0,01 gr. Cyankalium) meistens nach 1/4—1/2 Stunde, in seltenen Fällen nach einigen Stunden unter den typischen Erscheinungen der Blausäurevergiftung starben. Wurde nun solchen Kaninchen nach der Injection in den Magen einer tödlichen oder sogar etwas grösseren Dose von Cyankalium 2, 6 bis 8 Minuten später 1 gr. Gorit, in Wasser fein emulgirt, ebenfalls in den Magen injicirt, so blieben die Thiere am Leben, und noch mehr, zeigten überhaupt keine Vergiftungserscheinungen. Während die Controlthiere in der Regel schon nach 5 Minuten Athemnoth zeigten und bald auch gelähmt wurden, war bei den mit Gorit behandelten Thieren nichts derartiges zu beobachten, sie blieben gesund. Als ich aber Kaninchen durch Injection von 2 bis 5 c.c. der gleichen 1 % Lösung (gleich 0,02—0,05 Cyankalium) vergiftete, gingen die Thiere alle zu Grunde, selbst wenn nachträglich die doppelte Menge Gorit in den Magen injicirt wurde. Die geradezu auffällige antitoxische Wirkung des Gorits gegenüber dem Cyankalium ist bei grösseren Dosen des Giftes ungenügend. Man könnte denken, dass vielleicht wegen der Schwerlöslichkeit das Gorit sich langsamer zersetzt. Das ist jedoch nicht richtig, denn als wir Kaninchen nach Vergiftung mit der tödlichen Dose von 0,01 gr. Cyankalium 5 Minuten später 10 c.c. einer 1 % Natriumsuperoxydlösung in den Magen injicirten, blieb das Thier gesund. Als wir aber anderen Kaninchen mit 0,02 und 0,03 gr. Cyankalium vergifteten und hierauf ihnen gleich 20—30 c.c. der 1 % Natriumsuperoxydlösung injicirten, starben beide Thiere innerhalb 20—30 Minuten. Sowohl Wasserstoffsuperoxyd, wie das Calcium und Natriumsalz sind daher im Stande nur die tödliche

(1) Siehe auch die in der Chemiker Zeitung, Jahrgang 1890, Nr 65 und Nr 86, p. 671 und 930 referirte Mittheilung von Dr ARTHUR JOHNSTON : *Ueber die Wirkung von Wasserstoffsuperoxyd als Antidot bei Cyankaliumvergiftung.*



Dose oder ein wenig mehr von Cyankalium zu entgiften. Immerhin hat das Gorit als Antidotum bei Blausäurevergiftung einen grossen Vorzug vor dem Wasserstoffsuperoxyd, da es selbst in grossen Dosen in den Magen eingebracht, unschädlich ist. Grössere Dosen von Wasserstoffsuperoxyd, als Antidot angewendet, können durch Gasbildung in den Venen direct giftig sein.

Es sei mir noch zum Schlusse gestattet Herrn Professor NENCKI und Frau Dr SIEBER für die gütige Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Petersbourg, 20 April 1901.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER DEUTSCHEN UNIVERSITÄT IN PRAG
(DIR. PROF. J. POHL.)

Ueber Blutimmunität.

VON

J. POHL.

(Entgegnung an E. F. BASHFORD.)

Meine Arbeit gleichen Titels(1) hat von E. H. BASHFORD(2) in einer Mittheilung aus dem Institute für experimentelle Therapie in Frankfurt a/M (Director Geheimrath Prof. Dr EHRLICH) eine ablehnende Kritik erfahren, auf die einzugehen, mir vor demselben Leserkreise gestattet sein möge.

E. F. BASHFORD beginnt seine Ausführungen damit, mir den Ausspruch zu insinuiren « dass meine Versuche nach meiner Ansicht geeignet seien, die Grundlagen der modernen Immunitätslehre zu erschüttern ».

Ich habe das nirgends behauptet, vielmehr, um jeder verfrühten Abstraction aus dem Wege zu gehen, ausdrücklich hervorgehoben, dass nur für den Fall der antitoxischen Wirkung des sauren Phosphats gegenüber der haemolytischen Kraft des Solanins extra corpus es erwiesen sei, dass zwischen Toxin und Antitoxin gar keine chemische Beziehung besteht. Ich habe ferner meine kleine Beobachtung nicht in Gegensatz zu den bisherigen Immunitätsprincipien, sondern (s. p. 8 meiner Arbeit) ergänzend neben dieselben gestellt.

Die einleitende Bemerkung, in der ich gegen die endlose Folge neuer

(1) Dieses Archiv, Bd. VII, p. 1.
(2) Dieses Archiv, Bd. VIII, p. 101.

termini und Einführung hypothetischer Kräfte in die Immunitätslehre Einspruch erhob, hat natürlich in Frankfurt verstimmend gewirkt: ich aber halte sie aufrecht und gebe nicht zu, dass eine phantastische Nomenclatur mit undeutlicher Begriffsbestimmung eine Vorbedingung für weitere Fortschritte der Immunitätslehre darstellt.

Ich gehe nun zu den eigenen Untersuchungen Bashford's über:

I.

Im Gegensatze zu meiner Angabe, dass nach Solanindarreichung eine leichte Steigerung der Blutserumresistenz diesem Gifte gegenüber eintrete, gelang es Bashford in vier Versuchen *nicht*, ein Serum zu erhalten, « das im Vergleiche mit dem normalen eine erhöhte Schutzkraft besass ».

Ich habe zur Entscheidung dieses Widerspruches neue Versuche angestellt, die hier in Kürze angeführt sein mögen.

Während in 1 c.c. physiologischer Kochsalzlösung 0,05 c.c. einer 0,1 % Solanin-acetat oder-hydrochloratlösung zur Lösung von 0,1 c.c. frischen, defibrinirten Blutes genügen, bedarf es bei Lösung des Giftes in 1 c.c. Kaninchenserum meist mehr als das doppelte dieser Menge, also meist etwas mehr als 0,1 c.c. In 8 Normal-Versuchen war **0,1** in einem 0,15 c.c. die eben noch ohne Schädigung des Blutes erträgliche Grenzdosis.

Versuch 1.

Kaninchen, 1590 gr. — Erhält vom 13. II. 10. III. 1901 in 12 subcutanen Injectionen 0,12 gr. Solanin-acetat. Am 2, III. besitzt es ein Gewicht von 1540 gr. Aderlass von 25 c.c.: 1 c.c. des Serums, wie oben geschildert behandelt, verträgt **0,3** der 0,1 % Solaninlösung.

Versuch 2.

Kaninchen, 1400 gr. — Erhält vom 3. II.—12. II. 0,035 gr. Solanin-acet. subcutan. am 12. II. hat es ein Gewicht von 1100 gr., am 13. Aderlass: 1 c.c. Serum + 1 c.c. phys. NaCl + 0,6 der 0,1 % Solaninlösung. Nach 24 Stunden sind die Blutkörperchen abgesetzt, die Lösung klar, somit pro c.c. **0,3** c.c. ohne Wirkung.

Versuch 3.

Kaninchen, 1650 gr. — Am 23. II. intravenöse Injection von 0,01 gr., am 25., 26., 28. von je 0,05 gr. Solanin-hydrochlor. 1. III. Gewicht 1620 gr., 2. III. Harn Spur eiweisshältig. Verblutung: 1 c.c. Serum zeigt von 10 h. 16′—1 h. auf **0,4** c.c. der Solaninlösung keine Blutkörperchen-lösung.

Versuch 4.

Kaninchen von 2420 gr. zeigt nach intravenöser Injection von 0,07 gr. Solanin-acetat (in 6 Injectionen vom 4.—18. III.) pro c.c. Serum, eine Resistenz gegenüber **0,3** c.c. einer 0,1 % Solaninlösung.

Die vorstehenden Versuche beweisen, dass das Kaninchenserum nach Solanin-Injection thatsächlich eine Erhöhung seiner Resistenz erfährt : allerdings ist die Steigerung der Schutzkraft nicht so gross, wie in dem veröffentlichten Versuch meiner ersten Mittheilung, aber sie ist principiell *immer* zu beobachten gewesen. Es kann ja möglich sein, dass bei Wiederholung der Versuche in einem oder anderem Falle diese Resistenz-Verschiebung vermisst werden wird, doch kann dies dann darauf beruhen, dass der Aderlass in einem Moment gemacht worden ist, wo das gifthemmende Princip — in unserem Falle ein leicht diffusibler sauerer Blutbestandtheil — wieder ausgeschieden worden ist : auf keinen Fall kann bei diesem Phänomen, das in 4 aufeinander folgenden Versuchen beobachtet wurde, von « Zufälligkeiten » gesprochen werden.

M. E. HÉDON(1) der meine Anschauung von der Bedeutung der Reactionsab-resp.-zunahme für die Solaninwirkung bestätigt, glaubt, dass im Thierversuch auch der Hunger eine Rolle spiele. Mit Unrecht! Ein Kaninchen, dass nach fünftägigem Hungern von 1350 gr. auf 1010 gr. Körpergewicht herabgekommen war, zeigte im Aderlassblutserum vor und nach Schluss des Versuches eine Grenzresistenz von 0,1 c.c. einer 0,1 % Lösung Sol. hydrochlor. crystall. (SCHUCHARDT). Auch eine weitere Angabe HÉDON's(2), dass *Glykokoll* oder *Asparagin* eine dem saueren Phosphat homologe Schutzwirkung entfalte, muss ich nach Versuchen mit 1 % Lösungen genannter Aminosäuren als unrichtig bezeichnen.

Die Erfahrung, dass selbst nach wiederholten subcutanen oder intravenösen Injectionen von Solanin die Resistenzsteigerung des Serums doch nur eine geringe war — die in einer raschen Ausscheidung sauerer Producte durch den Harn, wie oben erwähnt, ihre Erklärung finden könnte, — machte den Wunsch rege, den Erfolg einer *einmaligen* Injection in dieser Richtung festzustellen. Es war dies umso wichtiger, weil die Bildung saurer Producte noch in einem directen Zusammenhange mit der Giftwirkung stehen könnte. Es hat vor Jahren FR. KRAUS(3) auf die bei Blutkörperchenzerfall eintretende Blutsäuerung durch Lecithinzersetzung aufmerksam gemacht.

Wenn nun auch bei subcutaner Injection der von mir dargereichten

(1) C. r. Société de Biologie, 1901, p. 229.

(2) C. r. Société de Biologie, 1900, p. 771. Cfr. dieses. Heft, S. 381, der Archives, wo HÉDON seine Gesammtversuche über solanin ausführlich mittheilt. (Während der Correctur zu meiner Kenntniss gelangt.)

(3) Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol., Bd. 26, p. 186.



Solanindosen keine Hämoglobinurie vorhanden war, so konnte jene Störung trotzdem in geringem Umfang bestanden haben: ich habe nun bei *intravenöser* Injection Solanin absichtlich in grösserer Menge gereicht, um den Einfluss dieses Factors auf die Serumresistenz kennen zu lernen. Ich hebe hervor, dass zwei in gleichen Zeiträumen am normalen Thier vorgenommene Aderlässe von je 25 c.c. keine Aenderung der Normalwerte ergeben.

Versuch 5.

Kaninchen, 3300 gr. — 14. III. Abends 6 h. 15 c.c. 0,1 % Lösung von Sol. hydrochlor. intravenös, sehr langsam injicirt; der nach der Injection ausgeschiedene Harn ist blutig. 15. III. Der während der Nacht gelieferte Harn ebenfalls blutig, der 10 h. Vormitt. ausgedrückte blutfrei. 10 h. Erster Aderlass:

1 c.c. des klaren Serums + 0,15 der 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c Blut: nach 6 Stunden Spur lackfarben.

1 c.c. des Serums + 0,2 der 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden deutlich lackfarben.

Dasselbe Thier wird am 16. verblutet. 2tes Serum:

1 c.c. + 0,15 c.c. der 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden klar abgesetzt.

1 c.c. + 0,2 c.c. der 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden klar abgesetzt.

1 c.c. + 0,3 c.c. der 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden deutlich lackfarben.

Versuch 6.

Kaninchen, 1500 gr. — 27. III. 6 Uhr Abend 0,009 gr. Sol. acet. intravenös; 6 h. 45' blutiger; 28. Früh völlig klarer Harn mit negativer Eiweisreaction; 10 Uhr erster Aderlass:

1 c.c. des Serums + 0,1 c.c. der 0,1 % Sol-l. + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden klar abgesetzt.

1 c.c. des Serums + 0,15 c.c. der 0,1 % Sol.-l. + 0,1 c.c. Blut: nach 6 Stunden schwach partiell lackfarben.

1 c.c. des Serums + 0,2 c.c. der 0,1 % Sol.-l. + 0,1 c.c. Blut: nach 1/2 Stunde deutlich partiell lackfarben.

29. III. Gewicht des Thieres 1540 gr. 10 Uhr Vormittag verblutet zur Serumgewinnung. Je ein c.c. des II. Serums, wie oben behandelt, bleibt bei 0,15, bei 0,2 c.c. noch nach 12 Stunden klar, wird bei 0,25 spurweise, bei 0,3 deutlich lackfarben.

Die Versuche lehren somit, dass etwa 12 bis 16 Stunden nach deutlicher Blutkörperchenlösung keine abnorme Resistenz des Serums besteht, erst später eine solche, wenn auch geringen Grades, eintritt.

Da nach meiner Anschauung saueres Phosphat oder besser gesagt, sauere Producte des Stoffwechsels die Ursache der Resistenz der Solanin-

sera sein sollen, so verlangt BASHFORD mit Recht den von mir für das Aalserum angeführten Versuchstypus der Serumneutralisation mit Alkali für das Solanin.

Ich erfülle diesen Wunsch in Folgendem :

Normales Hundeserum ist gegen Solanin etwas widerstandsfähiger als Kaninchenserum, ich fand die Grenze bei 0,1 bis 0,2 c.c. unserer 0,1 % Lösung.

Versuch 7.

6100 gr. Hund erhält 14. III. 0,15, 17. 0,2, 21. 0,2, 23. 0,3, 25. 0,4 gr. Sol. hydrochlor. intravenös; am 27. wird das Thier verblutet.

Je 1 c.c. des Serums mit 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 c.c. 0,1 % Sol. Lösung + 0,1 c.c. Blut versetzt, setzt sich klar ab; bei 0,6 c.c. geht Haemoglobin partiell in Lösung.

Neutralisationsversuch mit demselben Serum :

Probe *a)* 4 h. 40′, 1 c.c. des Serums + 0,1 c.c. phys. NaCl-lösung + 0,1 c.c. Blut + 0,4 c.c. Sol.-l. : 5 h., unverändert; 6 h. klar abgesetzt.

Probe *b)* 4 h. 40′, 1 c.c. des Serums + 0,1 $^1/_{10}$ c.c. N-NaOH-lösung + 0,1 c.c. Blut : 5 h. unverändert; 6 h. klar abgesetzt.

Probe *c)* 4 h. 40′, 1 c.c. des Serums + 0,1 $^1/_{10}$ c.c. N-NaOH-lösung + 0,1 c.c. Blut + 0,4 c.c. Sol.-l. : 5 h. deutlich partiell lackfarben; 6 h. völlig lackfarben.

Ganz gleich verlief der Versuch mit je $^1/_{20}$ N-NaOH.

Schwaches Alkalisiren hebt somit die Resistenz des Antisolaninserums auf.

Wenn nun BASHFORD meint, dass der positive Ausfall solcher Immunitätsversuche mit wohl definirten und crystallisirenden Verbindungen im Stande sei, die moderne Immunitätslehre ad absurdum zu führen, wohlan, so wäre sie hiemit ad absurdum geführt! Ich selbst aber halte es für unzulässig, das, zwar in minimalem Umfange, doch *unbedingt* und *sicher* bestehende Phänomen der Resistenzerhöhung des Blutserums nach Solanindarreichung mit anderen Formen künstlicher Immunisirung zu identificiren : mir genügt es, das Princip festgestellt zu haben, dass schon durch quantitative Veränderung eines normalen Blutbestandtheiles Immunisirungsphänomene bedingt sein können.

Hier sei wegen der gleichen principiellen Bedentung noch ein homologer Fall von antifermentativer, hemmender Leistung des Blutserums erwähnt, der seit meiner ersten Mitteilumg dem chemischen Verständnis zugeführt worden ist : die labhemmende Wirkung des Pferdeblutserums, die von MORGENROT im Sinne der « Seitenkettentheorie » gedeutet wird, wurde von FULD und SPIRO (Z. f. physiolog Chemie, Bd. XXXI, p. 132) als Folge von Calciumbindung durch ein Globulin enträthselt.

II.

Nachdem ich durch das Thierexperiment die Rolle der saueren Phosphate erkannt hatte, lehrten Reagenzglasversuche die Leistungsfähigkeit der Alkalescensabnahme zur Hemmung der Solanin- und der Ichthyotoxinwirkung kennen.

Natürlich hatte ich auch freie Säuren und freies Alkali in ihrer Wirkung auf unser Gift versuchsweise herangezogen, doch habe ich die Publication dieser Versuche, die ich nicht für einwandsfrei hielt, unterlassen.

Bashford publicirt sie, und so muss ich auf dieselben eingehen.

Ich folge in der Darstellung Schritt für Schritt den Bashford'schen Versuchen, bemerkend, dass ich mich immer derselbe Methode — Zusatz von 2 Tropfen = 0,1 c.c. frisch defibrinirten Blutes zu den Solanin-säure oder-Alkalilösungen — bediene. Bashford, der sich bemüht, meine Angaben zu widerlegen, war vor allem verpflichtet, meine Versuchsanordnung einzuhalten. Der Umstand, dass durch Verdünnungen der Lösungen oder durch Zusatz grösserer Blutmengen die Befunde verschoben werden, ist mir längst bekannt. P. 103 c.c. theilt Bashford Versuche mit, die hemmende Wirkung von 0,001 N-HCl betreffend :

0,1 % Sol. hydrochlor. in 1/1000 N-HCl-NaCl zu je 10—5 c.c. + Blut : bleibt 1 Stunde wasserklar.

0,01 % Sol. hydrochlor in 1/1000 N-HCl-NaCl zu je 1 c.c. + Blut : bleibt 25 Stunden wasserklar.

Hier mein Versuch :

10 c.c. einer 0.1 % Lösung von Sol. acet. in 1/1000 N-HCl + 4 Tropfen Kaninchenblut : in 20″ vollkommen lackfarben.

1 c.c. einer gleich conc. Lösung von Sol. acet. in 1/1000 HCl + 2 Tropfen Kaninchen-blut : in 20″ vollkommen lackfarben.

0,01 % Sol. in 1/1000 HCl-NaCl zu je 1—5 c.c. + Blut : 30″ bis 1′ völlig lackfarben.

Dasselben Resultat tritt ein bei Benützung von Solanin. hydrochlor. (Merk) in 0,001 N-HCl-NaCl-lösung :

5 c.c. 0.1 % Sol. hydrechlor. in 1/1000 N-HCl — NaCl + 1 c.c. serumfreier Blutkörperchen-Aufschwemmung : nach 30″ complet lackfarben.

Die Angabe Bashford's der absoluten Schutzwirkung solch geringer Säuremengen ist somit *unrichtig*.

Hieher gehört noch folgende Versuchsreihe mit Solaninum cristalisatum (Merk) mit HCl neutralisirt, zu 0,1 % in 0,85 NaCl und HCl-lösungen wechselnder Concentration gelöst.

1. 1 c.c. 0,001 N-HCl-NaCl-l. + 0,1 c.c. Sol.-l. + 2 Tropfen Blut : in 35'' stark lackfarben.

2. *a)* 1 c.c. 0,85 NaCl-l. + 0,15 Sol.-l. + Blut.
   b) 1 c.c. 0,001 in HCl-NaCl-l. + 0,15 Sol.-l. + Blut.

Zuerst wird *a)*, dann *b)* lackfarben; nach 2 Minuten beide gleich stark lackfarben.

3. *a)* 1 c.c. 0,85 NaCl-l. + 0,15 Sol.-l. + Blut.
   b) 1 c.c. 0,001 N-HCl-l. + 0,15 Sol.-l. + Blut.

Nach 30'' beginnt *a)*, nach 2' *b)* und nach 5' sind beide complet lackfarben.

4. *a)* 1 c.c. 0,85 NaCl-l. + 0,2 c.c. Sol.-l. + Blut.
   b) 1 c.c. 0,001 N-HCl-l. + 0,2 c.c. Sol.-l. + Blut.

a) beginnt und nach 50'' sind *a)* und *b)* gleich stark lackfarben.

5. 1 c.c. 0,002 N-HCl-NaCl-l. + 0,1 c.c. 0,1 % Sol. hydrochlor. cryst. + Blut : nach 1' kraeftig partiell lackfarben.

6. *a)* 1 c.c. 0,004 N-HCl + 0,2 c.c. 0,1 % L. Sol. hydrochlor. cryst. : nach 2' partiell, nach 4 h. stark lackfarben.
   b) 1 c.c. 0,004 N-NaH_2PO_4-NaCl-l. + 0,2 c.c. 0,1 % L. Sol. hydrochlor. cryst. : nach 4 h. klar abgesetzt.

7. *a)* 10 c.c. 0,008 N-NaH_2PO_4 + 2 Tropfen Blut, Sol. 0 : am nächsten Morgen klar abgesetzt.
   b) 10 c.c. 0,008 N-HCl + 2 Tropfen Blut, Sol. 0 : nach 15' lackfarben, braun, Haematin enthaltend.
   c) 5 c.c. 0,004 N-NaH_2PO_4 + 2 Tropfen Blut, Sol. 0 : nach 4 Std. klar abgesetzt.
   5 c.c. 0,004 N-HCl + 2 Tropfen Blut, Sol. 0 : nach 4' partiell lackfarben braun, nach 4 Stunden völlig gelöst, braun.
   d) 1 c.c. 0,002 N-HCl + 0,1 c.c. 0,1 % Sol. hydrochlor. : nach 4 Std. partiell lackfarben.
   1 c.c. 0,002 N-HCl + 0.2 c.c. 0,1 % Sol. hydrochlor. : nach 4 Std. völlig lackfarben.

Resumé : HCl-lösungen zu 0,001, 0,002 N. schützen nicht gegen eine Minimaldose Solanin; HCl zu 0,004 N. macht *allein*, *ohne Solanin*, lackfarben, hingegen ist Natrium-Biphosphat, in obigen Concentrationen wie auch selbst in 10 %-iger Lösung indifferent quoad Blutkörperchenlösung, quoad Haematinbildung.

Die Säure-Versuche Bashford's müssen daher als *methodisch verfehlt*, zu einer Discussion über die Ursache der Hemmungswirkung saurer Stoffe auf Solanin *unbrauchbar* bezeichnet werden.

Anhangsweise noch Gegenüberstellung zweier HCl-Versuche: Bashford (p. 105 in der Tabelle) findet die complet lösende Dosis von Solanin erst zu 0,001 c.c. bei Verwendung von 0,001 N-HCl gegenüber 0,00033 im NaCl-Controllversuch.

Hier mein Versuch :

a) 1 c.c. 0,85 NaCl-l. + 0,06 c.c. 0,1 % Solan. hydrochlor. in NaCl-l. + Blut : nach 40'' schwach, nach 1' fast complet lackfarben.



b) 1 c.c. 0,85 NaCl-l. + 0,1 c.c. 0,1 % Solan. hydrochlor. in NaCl.-l. + Blut: nach 15″ complet lackfarben.

c) 1 c.c. 0,001 N-HCl-NaCl + 0,1 c.c. derselben Sol.-l. + Blut: nach 35″ complet lackfarben.

Wir sehen also, dass die toxische Kraft des Solaninhydrochlorats von derartigen Säuremengen unberührt bleibt(1).

Nicht minder bedenklich sind BASHFORD's Versuche mit Alkalizusatz zu Solaninlösungen. Auch hier ruft NOaH in einer Concentration 1/500 N. schon für sich, ohne Solanin (z. B. 5 c.c. der Lösung + 2 Tropfen Blut in 1/2 Stunde) completes Lackfarbenwerden des Blutes hervor; wenn also bei dieser oder gar stärkeren Concentrationen an Alkali schon geringe Solaninmengen lösend wirken, so handelt es sich hier einfach um *Summation* von Giftwirkungen.

NaOH-NaCl-lösungen in einer Concentration 1/1000 zeigen, im Gegensatze zu BASHFORD's Angaben p. 105 gegenüber der wirksamen Grenzdosis Solanin-hydrochlor. (in meinem Versuch 0,05 c.c. 1/10 %-iger Lösung) höchstens eine Spur fördernden Einflusses, *niemals* bewirken sie aber, wie BASHFORD behauptet, complete Lösungen.

III.

Die vorstehend auf ihren Wert geprüften Säure- und Alkaliversuche sowie eine noch zu beleuchtende Beobachtung (B. p. 104) führen BASHFORD zur Anschauung, dass die hemmende Wirkung freier Säuren und saurer Salze auf Solaninsalze in einer *Dissociationshemmung,* die fördernde der Alkalien umgekehrt auf Freiwerden der allein wirksamen Base beruht. Nachdem nun die zahlenmässigen Angaben BASHFORD's sich als *unrichtig,* die Verwertung freier Säuren und Alkalien zu Blutversuchen als *methodisch unzulässig* erwiesen, übergehe ich zur angezogenen Beobachtung.

Bei ihrer Wichtigkeit für unser Thema führe ich sie wörtlich an:

« Es zeigte sich zunächst, dass von einer frisch hergestellten Lösung von Solaninacetat 0,000 025 gr. genügt, um ein c.c. Aufschwemmung von serumfreien Blutkörperchen des Kaninchens sofort vollkommen aufzulösen. Wurde dagegen das Quantum der Solaninlösung gesteigert, *so nahm die lösende Wirkung immer mehr ab,* derart, dass bei Zusatz von 0,0025 bis 0,01,

---

(1) Hiedurch entfällt auch der Einwand BASHFORD's gegen HÉDON's Befund der Resistenzsteigerung von centrifugirten, mit HCl vorbehandelten Blutkörperchen: Spuren und Reste von HCl sind eben, wie oben nachgewiesen, für Solanin gleichgültig.

(also der 400 fach lösenden Dosis) überhaupt nicht die mindeste Spur von Lösung auch nach längerer Zeit aufgetreten war. »

Und p. 103 : « Solanin-hydrochlorat, wenn in 2 %-iger und höherer Concentration verwendet, zeigt auch erhebliche Abschwächung der haemolytischen Wirkung ».

Schon die Lecture dieses Versuches machte mich stutzig! Ein Acetat sollte in 1 %-Lösung gar nicht dissociirt und darum unwirksam sein? Ich wiederholte BASHFORD's Versuch mit Acetat und Hydrochlorat.

Versuche.

a) 1 c.c. NaCl-l. + 0,025 c.c. 0,1 % Sol. acet.-l. = 0,000 025 Solanin + 2 Tropfen Blut : in 25" complet lackfarben.

b) 2 1/2 c.c. d. Sol.-l. = 0,0025 gr. Sol. das *hundertfache* von *a)* + 2 Tropfen Blut : in einer Minute complete Lösung.

c) 1 c.c. 0,85 NaCl + 0,004 gr. Sol. hydrochlor., das hundertsechzigfache von *a)* + 1 c.c. Kaninchenblut : sofort völlige Lösung.

d) 1 c.c. 0,85 NaCl + 0,004 gr. Sol. hydrochlor. + 1 c.c. serumfreier Aufschwemmung von Kaninchenblut : sofort völlige Lösung.

e) 1 c.c. 2 % Solanin acet. (genauest neutralisirt!) in 0.85 NaCl + 1 c.c. serumfreier Blutaufschwemmung : sofort complete Lösung. *Somit bei der 400 fachen lösenden Dosis volle Wirkung.*

Dieser Grundversuch, der im Stande wäre, die Dissociationstheorie zu stützen, fällt somit *gegen* BASHFORD aus.

Gegen diese Theorie lassen sich weiters noch folgende Einwände erheben :

I. Es ist eben angeführt worden in welch geringer Concentration Solanin-Acetat lösend wirke : 0,000 025 gr. im c.c.

Nehmen wir die Formel CAZENEUVE's für Solanin : $C_{28}H_{47}NO_{11}$ an, so hat das Hydrochlorat ein Moleculargewicht M = 609,5 und eine 0,1 %-ige Lösung = M gelöst in 600 litern Wasser. Von dieser Lösung genügen nun ein bis zwei Tropfen im c.c. gelöst, d. h. M in 12000 oder 6000 Litern, und da sollte noch keine vollständige Dissociation eingetreten sein?

Hier sollte es erst einer Dissociationförderung durch Alkali bedürfen?

Um hierüber Aufklärung zu erhalten, habe ich objectiv den Dissociationsgrad von Solaninum-hydrochlor. festzustellen versucht.

Zu Dissociationsbestimmungen von Salzen steht die kryoskopische Methode und die Messung der electrischen Leitfähigkeit mit der KOHLRAUSCH'en Brücke zur Verfügung. Da sich bei dem grossen Moleculargewicht des Solanins die erste Methode von selbst ausschliesst, benützte ich die

zweite. Ich stellte mir nicht die Aufgabe den Dissociationsquotienten des Salzes, sondern nur die, die Grenze des Eintrittes vollständiger Dissociation festzustellen.

Die Leitfähigkeit einer Salzlösung hängt ausser vom Salzgehalt vom Dissociationsgrad ab. Ist ein Salz völlig dissociirt, so nimmt seine Leitfähigkeit proportional der Verdünnung ab, vorher nicht, weil die Verdünnung noch jonisirend wirkt. Ich führe aus einer kleinen Reihe gleichartiger Versuche folgendes Beispiel an :

Solanin hydrochlor.		2 °/₀	W = 65 Ω (ohm)
»	»	1 °/₀	W = 108 Ω (statt rund 130, wenn das Salz völlig dissociirt wäre).
»	»	0,5 °/₀	W = 215 Ω
»	»	0,25 °/₀	W = 420 Ω

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass unser Salz von 1 °/₀-iger Lösung an völlig dissociirt ist(1).

II. Würde die Dissociationsquote bei Solaninsalzen bestimmend für ihre lösende Kraft sein, dann sollte nach dem Verhältnisse der Dissociationsfähigkeit von Chloriden zu Acetaten die ersteren 33mal giftiger sein : thatsächlich sind beide in Lösungen mit gleichen Gewichtsprocenten gleich giftig, vielleicht sogar das Acetat eine Nuance giftiger.

III. Durch die Untersuchungen von PAUL und KRÜGER (2), SCHEURLEN und SPIRO (3) ist erwiesen, dass Salzzusatz zu jonisirten Lösungen dissociationshemmend wirkt. Kochsalz, selbst zu 5 °/₀, einer Solanin-Hydrochloratlösung hinzugefügt, hindert aber deren Wirkung nicht.

IV. Nicht allein die Solaninsalze, sondern auch die freie Basis wird, wie HÉDON gezeigt hat, durch Alkali-Zusatz in ihrer Wirkung gefördert, woraus hervorgeht, dass es sich hier überhaupt nicht um Salzdissociation sondern, wie oben erwähnt, um Summation zweier Schädlichkeiten handelt.

Die Erklärung BASHFORD's für die hemmende Wirkung des saueren Phosphats durch Dissociationshemmung ist demnach als *völlig unbegründet* von der Hand zu weisen und ich bin damit auch der Notwendigkeit, auf seine breiten literarischen Ausgrabungen einzugehen, überhoben.

Wenn BASHFORD, p. 106 l.c. meinen Versuch-Nachweis des Solanins in

(1) An dieser Stelle sei Hr. Prof. Dr G. JAUMANN, Vorstand des physikalisch-chemischen Instituts der Prager deutschen Universität, herzlicher Dank für die Erlaubniss zur Anstellung dieser Versuchsreihe in seinem Institut abgestattet.

(2) Z. f. physik. Chemie. Bd. 21, p. 414.

(3) S. A. der Münchner medic. Wochenschrift 1897, N. 4, p. 11.

Proben, die trotz seiner Anwesenheit nicht gelöst worden sind für selbstverständlich erklärt, so zwingt er mir die Bemerkung ab, dass er den Zweck des Versuches nicht verstanden hat. Es musste daran gedacht werden, dass die Einwirkung eines saueren Salzes auf ein glykosidisches Alkaloid chemisch eingreifend, zerstörend und dadurch hemmend wirken könnte; dass dies nicht der Fall ist, lehrte eben erst der chemische Nachweis seiner Intaktheit.

Ich glaube, wie ich in meiner ersten Mittheilung andeutete, und wie auch Hédon anzunehmen geneigt ist, dass das sauere Phosphat auf die Blutkörperchen wirkt. Als Stütze dieser Ansicht sei folgender Versuch mit einer 1/2 %-igen Lösung von sauerem Phosphat ($NaH_2PO_4 + 2H_2O$ nach einer quantitativen Bestimmung des benützten Salzes), angeführt.

Phys. NaCl-l.	Saures Phosphat	0,1 %. Solan. hydrochlor.	Blut	Gesammt-volumen	
c.c. 1,15	0,4	0,2	0,1	1,85 c.c.	Alle Proben setzen sich von 5 h. Nachmittag bis zum nächsten Morgen klar ab.
» 1,25	0,3	»	»	» »	
» 1,35	0,2	»	»	» »	
» 1,45	0,1	»	»	» »	
» 1,5	0,05	»	»	» »	
» 0,7	0,4	0,2	0,55	1,85 c.c.	Klar abgesetzt am nächsten Morgen
» 0,8	0,3	»	»	» »	Spur lackfarben » »
» 0,9	0,2	»	»	» »	deutlich partiell lackf. » »
» 1,0	0,1	»	»	» »	stark partiell lackfarben » »
» 1,05	0,05	»	»	» »	stark lackfarben » »

Denselben Verlauf nahm ein zweiter und dritter Versuch mit je 0,1 und 0,5 c.c. einer durch die 40-fache Menge 0,6 % NaCl-lösung fast serumfrei erhaltenen Blutkörperchenaufschwemmung :

Bei gleicher Giftconcentration in gleichem Volumen schützt eine bestimmte Biphosphatdosis ein gewisses Quantum Blut, sie ist aber insufficient gegen die 5-fache Blutmenge.

Das Phosphat wirkt daher wohl auf die Blutkörperchen und nicht, wie Bashford meint, auf das Solaninsalz.

V.

Ich habe ferner gezeigt, dass das Biphosphat auch dem Ichtyotoxin gegenüber eine hemmende Wirkung entfaltet, dass im Eprouvettenversuch das 300 fache des Giftes unschädlich gemacht wird, habe aber selbst angegeben, dass die Immunität in vivo unmöglich allein auf Alkalescenzverminderung beruhen könne.

Wegen der Höhe der benützten Salzconcentration — 10 % im betreffenden Versuche — spricht BASHFORD meinem Befund eine Beziehung zu vitalen Vorgängen überhaupt ab. Dem gegenüber sei hier angeführt, dass selbst *1/2* %-ige Biphosphatlösungen noch beträchtliche Ichtyotoxinmengen in ihrer Wirkung ***verlangsamen,*** 1 %-ige sie ***völlig aufheben*** — vorausgesetzt, dass geringe Blutmengen (etwa 0,1 c.c.) den Proben hinzugefügt werden.

Das Aalserum löst nicht allein die Blutkörperchen, sondern agglutinirt sie in kräftiger Weise; durch das Vorhandensein zweier, in ihrer gegenseitigen Abhängigkeit noch nicht erkannten Elementarwirkungen compliciren sich bei grösseren Blutmengen die Erscheinungen in einer Weise, dass sie erst noch einer eigenen systematischen Analyse zu unterwerfen wären, bevor aus ihnen Schlüsse gezogen werden.

In keiner Richtung erschüttern BASHFORD's ***Angaben auch nur eines der unter Einhaltung der angeführten Versuchsbedingungen zu erhaltenden Resultate.***

Ich hätte bei dieser Sachlage das gute Recht eine persönliche Bemerkung gegen Dr BASHFORD anzuknüpfen: Ich verzichte darauf, indem ich das Urtheil über unsere Streitfrage den Fachgenossen überlasse.

Prag, 15 April 1901.

Ueber das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin

VON

C. BINZ
Bonn.

Unter diesem Titel hat Dr E. F. BASHFORD auf Anregung und zum Teil bei Mitwirkung von Professor TH. R. FRASER zu Edinburg, weiter in den Laboratorien von O. LIEBREICH zu Berlin und P. EHRLICH zu Frankfurt a. M., das alte Thema in vortrefflicher Weise neu bearbeitet. Als Versuchstiere dienten weisse Ratten. Die Zahl der Einzelversuche ist 125 (1). Die Experimente waren besonders darauf gerichtet, die sicher tötlichen Gaben von Morphin durch Auffinden richtiger Gaben Atropin unschädlich zu machen; und das gelang, wie es unter anderem in der « Zusammenfassung » heisst :

S. 339 : « Es ist bewiesen worden, dass eingeführtes Atropinsulfat in überraschend kleinen Dosen, gleichzeitig vor und nach sicher tötlichen Dosen Morphintartrat, imstande war, Tiere am Leben zu erhalten, welche unter anderen Umständen sicher gestorben wären. Die Tafel, welche hier beigefügt ist, ist nach der Methode Prof. FRASER's hergestellt, und zeigt klar die Erscheinungen des Antagonismus, wie sie in den Experimenten über die beiden gleichzeitig eingeführten Alkaloide zum Ausdruck kommen. »

Und im Capitel « Therapeutischer Wert der Untersuchungen » heisst es :

S. 349 : « Es ist bewiesen worden, dass Atropin wirklich imstande ist, das Leben zu erhalten, wenn unter anderen Umständen der Tod durch Morphinvergiftung eingetreten wäre. Obgleich die weisse Ratte relativ

(1) Dieses Archiv, 1901, VIII, 311—351. Mit einer farbigen Tafel zur graphischen Darstellung.

unempfindlich gegen Atropin und Morphin ist, gibt es keinen Grund, warum man nicht annehmen sollte, dass solcher Antagonismus auch bei höheren Tieren und auch beim Menschen vorkäme. Im Gegenteil, die grosse Anzahl Versuchsergebnisse, die in der Zeit angehäuft worden sind, besonders bei Hunden (BINZ, HEUBACH, VOLLMER, u. a.) über die günstige Wirkung von Atropin speciell auf die durch Morphinvergiftung herabgesetzte Atmung, Blutdruck und Herzthätigkeit, erhalten durch diese Untersuchungen wichtige Unterstützung. Es wird auch bewiesen, dass Atropin imstande ist, die tetanischen Krämpfe des Morphins aufzuheben. Der Wert der klinischen Erfahrung über die günstige Wirkung des Atropins wird in ähnlicher Weise verstärkt... Ohne Ausnahme haben die Gegner des Bestehens des therapeutischen Antagonismus, welche selbst Versuche angestellt haben (1), ihre Meinungen gegründet auf Versuche, bei welchen für eine antagonistische Wirkung viel zu grosse Dosen Atropin zur Anwendung kamen. »

Ich kann mit den Resultaten von BASHFORD sehr zufrieden sein, denn sie besagen nicht nur dasselbe sondern wesentlich mehr, als ich in der ersten experimentellen Veröffentlichung aus meinem Institute 1877 über diesen Gegenstand (2) aufgestellt hatte und woran ich als Grundlage meiner Anschauung betreffs des symptomatischen und therapeutischen Antagonismus von Atropin und Morphin, wie er sich so deutlich schon in den äusseren Erscheinungen ausprägt (3), festhielt. Unser Schlusssatz war :

« Man ersieht aus unseren Versuchen die Möglichkeit, die Versuchsbedingungen so zu stellen, dass ein gegenseitiger Antagonismus zwischen Morphin und Atropin, der die *Hauptfunktionen* des tierischen Organismus umfasst, unzweifelhaft zutage tritt. Es harmonirt das mit den von vielen Praktikern am Krankenbette gemachten Erfahrungen. »

Während ich also den Antagonismus für einzelne wichtige Symptome in den Nervencentren und am Herzen nachwies, zeigte ihn BASHFORD an der directen Lebensrettung vergifteter Tiere.

Dr BASHFORD sagt ferner S. 349 und 350 :

« Kurz, es ist bewiesen worden, dass, wenn Atropin gebraucht wird, was man für richtig halten darf, um Opium- oder Morphinvergiftung zu

---

(1) Folgen die Namen von drei deutschen Autoren und einem ausländischen.

(2) H. HEUBACH : *Antagonismus zwischen Morphin und Atropin*. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. 1877, VIII, 31; derselbe, Berl. klin. Wochenschr., 1878, Nr 52.

(3) E. VOLLMER : *Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Atmung*. Daselbst 1892, XXX, 385. Einleitung.

Beides Arbeiten aus meinem Institute.

erleichtern, es in viel kleineren Gaben eingeführt werden soll, wie bis jetzt geraten wurde. BINZ, der Vorkämpfer der Anwendung des Atropins, empfiehlt 10—30 mgr. wiederholt und KOBERT jede halbe Stunde 1,0 mgr. Ich halte es für richtig, eine einzige Gabe von 1,5 mgr. einzuführen und unter keinen Umständen zu wiederholen. »

Während so in der Sache selbst Dr BASHFORD sich ohne Einschränkung, und sogar noch bestimmter als ich und HEUBACH, im bejahenden Sinne äussert — was mir bei der Heftigkeit des gegen uns geführten Kampfes wertvoll ist — schreibt er gleichzeitig mir ein Vergehen wider die Dosirung des Atropins zu, das ich nicht begangen habe. Ich erinnere mich nicht, 10 30 mgr. Atropin beim Menschen je empfohlen zu haben, sondern habe insbesondere an der von BASHFORD citirten Belegstelle (1) nur *referirt,* dass andere Autoren, KOBERT und JOHNSTON, so weit gegangen seien. Keine Silbe der Empfehlung für diese Gaben habe ich hinzugefügt, im Gegenteil, überall wo ich meine Meinung über diesen Punkt äusserte, lautet sie ganz anders.

Einige Belege mögen das darthun, und zwar zur Abwehr des Vorwurfs, den mir wohl mancher macht beim Lesen von BASHFORD's Mitteilung über meine angebliche Empfehlung so hoher Gaben.

1877 in GERHARDT's Handbuch der Kinderheilkunde, III, 421, worin ich die Vergiftungen abhandelte, sagte ich : « Kein Zweifel kann darüber obwalten, dass über eine gewisse Grenze hinaus die beiderseitigen Einflüsse (von Atropin und Morphin) sich summiren. »

1887 schrieb ich (Deutsche med. Wochenschr., S. 24) : « Dass das Atropin in der Praxis nicht für alle Fälle passen mag, habe ich schon vor langer Zeit und später wiederholt selbst drucken lassen; das gilt von ihm als Medicament so gut wie von jedem anderen. Eine sachkundige *klinische* Beobachtung hat zu entscheiden, wo das Atropin passt und wo nicht, wie klein und wie gross die Gabe des Gegengiftes zu sein hat. Die Versuche am Tier können dabei als Stütze neben der bisherigen Erfahrung dienen. Und würde sich selbst herausstellen, dass man besser thäte, narkotische Vergiftungen nicht mit Atropin zu behandeln, so bliebe doch der rein toxikologische Wert des am Tiere Gewonnenen dabei aufrecht. »

Dasselbe sagte ich im nämlichen Jahre in dem Deutschen Archiv f. klin. Medicin, Bd. 41, S. 176.

In der 1891 erschienen 2. Auflage meiner Vorlesungen liess ich den Auszug aus JOHNSTON ganz weg, weil ich die Nachahmung seiner hohen

(1) BINZ : *Vorlesungen über Pharmakologie.* 1. Auflage, 1886, S. 97, u. s w.



Gaben Atropin nicht verantworten wollte, und citirte nur den Titel und Ort seiner Abhandlung in einer Fussnote, S. 87 (1).

1894 liess ich meinen Schüler A. Levison in einem Bericht seiner hübschen Versuche über Atropinwirkung auf die Atmung (Berliner klin. Wochenschr., Nr 39) schreiben :

« Stets aber, sowohl im Tierversuche wie beim (mit Morphin) vergifteten Menschen hat man mit *mässigen* Gaben Atropin zu operiren. Beim Tier müssen sie so niedrig sein, dass sie keine Krämpfe machen, denn wenn diese vorhanden sind, ist das ganze Ablesen der Atemgrösse vollständig wertlos; und beim erwachsenen Menschen wird man, von der Maximalgabe (1 mgr.) des Arzneibuches beginnend, *vorsichtig* steigen, je nach der Beschaffenheit des Falles. »

1895 und in der 2. Auflage 1897 meiner Abhandlung in Stintzing's und Penzoldt's Handb. d. spec. Therapie, dort II, 27, hier II, 355, heisst es :

« Man beginne (bei der Anwendung des Atropins als Erregungsmittel in narkotischer Vergiftung) beim Erwachsenen mit der sogenannten Maximalgabe *0,001* und wiederhole sie, wenn nötig, *einigemal*. Wie oft und in welchen Zwischenräumen, das müssen die Umstände lehren; eine allgemein giltige Vorschrift giebt es dafür nicht. »

Und endlich steht in meinen Grundzügen der Arzneimittellehre, 13. Auflage, 1901, S. 12 :

« Das Atropin wurde subcutan bei Neurosen angewendet. Wegen der Nebenwirkungen, besonders der Delirien und Krämpfe, sei man mit dieser Methode doppelt vorsichtig. In manchen Fällen scheint sie freilich nicht entbehrlich zu sein, so bei Vergiftung durch Morphin, wo man ausserdem nur mit starken Gaben etwas erreicht, also etwa mit *0,001* und mehr; ferner in schweren Asthmafällen. »

---

(1) Vgl. auch die von der Sydenham Society in London herausgegebene Uebersetzung meiner 2. Auflage, 1895, I, 223 — Ich habe Zusätze und Verbesserungen für diese Uebersetzung gemacht, und da heisst es : « In an adult you administer first 1/50 of a grain, and then cautiously increase the dose, watching its effect. »

Johnston machte seine Erfahrungen in dem chinesischen Hospitale zu Shanghai. Er beschrieb 17 Fälle von Vergiftung durch Opium. « The quantity ordinarily injected was half a grain of Atropin » sagt er. Das sind also 3 centigramm, eine für einen Europaër bedenklich grosse Gabe. Vielleicht unterscheiden sich die Chinesen wie in so vielem anderen auch darin von uns, dass sie auf Atropin weniger empfindlich reagiren. Medical Times and Gazette, 1872, II, 269, und 1873, I, 175. *Cases showing the effects of atropin as an antidote to opium.*

Das alles hört sich doch anders an als meine angeblichen 30 Milligramm.

Ich möchte ferner Zweifel erheben an der Zulässigkeit des zweiten und des dritten der folgenden Sätze von Bashford auf S. 313 :

« Die kleineren Dosen (Atropin) heben die tötliche Wirkung des Morphins auf, die grösseren nicht..... Dieser Unterschied in der Wirkung grösserer und kleinerer Dosen ist immer nur mehr nebensächlich, und in Controversen von Binz und Unverricht behandelt worden. Es existiren keine Versuche, um die so auffallenden Widersprüche aufzuklären, und um vielleicht die abweichenden Resultate der verschiedenen Experimentatoren in Uebereinstimmung zu bringen. »

Der Sinn beider Sätze ist mir unverständlich, und das beruht vielleicht nur auf Ungenauigkeit in der Uebersetzung des englisch geschriebenen Originals. In dem dreifachen Streite, den mir meine Tierversuche über den Antagonismus zwischen Atropin und Morphin zuzogen, und der erst seit wenigen Jahren stumm geworden ist, drehte sich doch *alles* um die Unterschiede der *kolossalen* Gaben Atropin, womit meine Gegner, und der *sehr mässigen* Gaben, womit ich experimentirte. Diese Unterschiede der Gaben und darum auch der Wirkungen sind so greifbar, dass sie an « Aufklärung der Widersprüche » nichts zu wünschen übrig lassen. Wer sich davon überzeugen will, der durchblättere nur die vorher citirten experimentellen Abhandlungen von H. Heubach und von E. Vollmer, ferner die Bonner Dissertation meines Schülers A. Levison von 1894 und ihren Auszug in der Berliner klinischen Wochenschrift 1894, Nr 39, und endlich meine eigene Abhandlung in derselben Wochenschrift 1896, Nr 40 : « Die Wirkung *übergrosser* Gaben Atropin auf die Atmung. »

Bashford citirt diese Abhandlungen, hat sie also auch wohl gelesen und wird deshalb leicht in der Lage und im Interesse der gemeinschaftlichen Sache gewillt sein, seine Behauptung, bisher sei der Unterschied in der Wirkung grosser und kleiner Gaben Atropin « immer nur mehr nebensächlich behandelt worden », zu begründen oder zu corrigiren.

Bonn, 24 April 1901.



Instituts de Thérapeutique et de Médecine légale de l'Université de Liège.

Recherches sur l'action diurétique de la caféine et de la théobromine

PAR

LE Dr Henri ANTEN.

Introduction.

L'étude d'un médicament diurétique suppose connues les lois qui président aux phénomènes physiologiques de la diurèse. Malheureusement, à l'heure actuelle, on peut dire que nos connaissances, à ce sujet, sont loin d'être complètes. La nature intime de cette importante fonction est discutée encore comme elle l'était il y a cinquante ans, et cela, malgré les importants travaux qui ont paru dans les dernières années.

Aussi, avant de relater nos expériences et de discuter leurs résultats, croyons-nous nécessaire de rappeler brièvement les faits acquis par nos devanciers dans ce domaine.

Comme organe sécréteur, le rein se caractérise essentiellement par un cul-de-sac, refoulé en doigt de gant, tapissé à sa face interne, par un épithélium plat, recouvrant un bouquet de capillaires (capsule de Bowman, glomérule de Malpighi). A ce cul-de-sac fait suite un long canal, recourbé plusieurs fois sur lui-même (canalicule contourné) et tapissé par un épithélium cylindrique, dont la partie centrale présente un aspect strié très particulier; le canalicule contourné est lui-même prolongé par une anse à convexité centrale (anse de Henle), à laquelle font suite le canalicules droits débouchant, au niveau des papilles, dans les calices.

Pour Bowman, le premier physiologiste qui ait étudié d' une façon un

peu complète le fonctionnement du rein, la capsule est chargée de l'élimination de la partie aqueuse de l'urine; l'épithélium des canalicules contournés sécrète les substances caractéristiques de l'urine (urée, acide urique, corps xanthiques, etc.).

Pour LUDWIG, au contraire, l'urine s'élimine telle quelle par la capsule de BOWMAN; seulement, à ce moment, elle est fortement aqueuse, diluée; ce n'est qu'en passant à travers les canalicules contournés qu'elle se débarrasse progressivement de l'eau en excès et qu'elle arrive à présenter la composition centésimale ordinaire; l'épithélium de BOWMAN est donc un épithélium dialyseur; celui des canalicules contournés, au contraire, jouit de propriétés actives, résorbantes, particulières.

Une autre opinion, aujourd'hui abandonnée, est celle de KÜSS; celle-ci admet que la capsule de BOWMAN laisse passer le sérum sanguin, qui se débarrasse de l'albumine et de l'excès d'eau en traversant les canalicules contournés.

Toutes ces théories ont joui de plus ou moins de faveur. Celle de BOWMAN semblait la plus séduisante, il y a quelques années. Elle avait reçu l'appui des mémorables expériences de HEIDENHAIN (1) que nous allons rappeler brièvement ici.

Si, à l'exemple de CHRZONSCZEWSKI, on injecte, dans la jugulaire d'un lapin, une certaine quantité d'indigo-sulfate de soude, et que, *peu après*, on tue l'animal, qu'on fasse passer dans l'artère rénale un courant d'alcool absolu, qu'on immerge le rein dans l'alcool absolu et que, après durcissement, on le débite en coupes fines, on constate que les grains d'indigo bleu sont, dans le parenchyme, répartis d'une façon très particulière. On ne les trouve, pour ainsi dire, que dans l'épithélium des canalicules contournés, dans la lumière de ces canalicules eux-mêmes et pas du tout dans l'épithélium de BOWMAN ni dans les capsules de ce nom.

HEIDENHAIN en conclut que toutes les substances solides sont, dans le rein, éliminées par l'épithélium des canalicules contournés.

Une chose à noter cependant, dans ces expériences, c'est qu'elles ne réussissent que dans certaines conditions bien déterminées. SOBIERANSKY (2) les a soumises, il y a quelques années, à une critique approfondie et s'est demandé si la présence des granulations bleues dans la lumière et les

(1) *Versuche über den Vorgang der Harnsecretion.* Arch. f. die gesammte Physiologie, Bd. 9, S. 1.

(2) *Ueber die Nierenfunction und d. Wirkungsweise der Diuretica.* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 144.



cellules des canalicules contournés, leur absence dans l'épithélium des capsules de Bowman n'étaient pas susceptibles d'une autre interprétation.

On peut admettre, dit-il, que la matière colorante traverse le glomérule, mais ne le colore que très passagèrement; l'épithélium de la capsule est, en effet, mal placé pour être coloré; c'est un épithélium plat; il est moins susceptible de se gonfler que l'épithélium des canalicules contournés; il est continuellement lavé par un courant aqueux et il s'y passe des processus de réduction qui doivent avoir pour effet de décolorer l'indigo. Il est possible, en tenant compte de ces facteurs, d'obtenir une coloration de la capsule de Bowman. Il suffit, pour cela, de concentrer les solutions d'indigo ou de concentrer le sang lui-même, en soumettant les animaux à une diète sèche et en leur administrant des purgatifs pendant plusieurs jours.

D'autre part, si, au lieu d'un corps facilement réductible, comme l'indigo, on emploie un corps plus résistant, comme le carmin, on constate que les granulations colorées se retrouvent jusque dans la capsule de Bowman.

Pour Sobieransky, c'est la théorie de Ludwig qui rend le mieux compte de la diurèse. Une démonstration qui semble absolument convaincante à cet égard est celle qu'il tire de l'action de la caféine et de certains diurétiques du même genre. Si l'on administre à un lapin une dose convenable de caféine et qu'on lui injecte ensuite de l'indigo-sulfate de soude dans la jugulaire, les reins, traités par la méthode de Heidenhain, présentent des granulations bleues, non plus dans l'épithélium, mais seulement dans la lumière du canalicule contourné. C'est que, dit Sobieransky, la caféine agit en paralysant l'activité résorbante de cet épithélium, en augmentant, par conséquent, la quantité d'eau qui se trouve dans les urines.

Si l'on administre à un chien de la caféine et de l'indigo-sulfate de soude, on obtient le même résultat que chez le lapin, bien que la caféine ne produise pas d'effet diurétique chez le chien; Sobieransky donne, de cette apparente contradiction, l'explication suivante. Pour qu'une substance agisse comme diurétique, il faut, tout d'abord, que le sang soit assez aqueux pour donner de l'urine. Or, le chien, qui absorbe une nourriture plus sèche que celle du lapin, n'a pas un sang très aqueux et sa diurèse ne peut être notablement excitée par l'intervention d'un médicament.

Les conclusions du travail de Sobieransky sont assez importantes pour que nous les citions in extenso :

1° Le rein est un organe qui règle dans notre organisme, avant tout, la teneur en sels, mais aussi la teneur en eau : dès que la quantité de ces

substances, contenues dans le corps, dépasse une certaine limite, l'activité du rein augmente. C'est le principal motif pour lequel le rein ne fonctionne pas d'une façon constante, régulière.

2° L'activité sécrétoire du rein commence dans le glomérule, qui élimine non seulement l'eau, mais aussi toutes les substances urinaires (harnfähig) préformées dans le sang, aussi bien les substances albuminoïdes, étrangères à l'organisme, que le carmin et l'indigo.

3° Le glomérule est essentiellement un filtre avec une surface variable (contraction vasculaire vasomotrice de la moelle allongée). Il est donc soumis aux lois de la filtration et de l'osmose.

4° A côté de cet appareil de filtration, il existe un appareil de concentration (Eindickung) représenté avant tout par les canalicules contournés.

5° Comme le sang, en raison des pertes continuelles en sels et en eau qu'il subit, change de composition, sa rapidité de circulation et, par conséquent, la diurèse se modifient aussi constamment. Car l'activité diurétique du glomérule ne dépend pas simplement de la pression sanguine mais aussi de la rapidité du cours du sang.

6° Il n'existe, jusqu'à présent, aucune preuve certaine d'une activité sécrétoire des canalicules contournés, bien qu'il ne soit pas impossible qu'une telle activité existe réellement. Toutefois, si elle existe, elle est très faible.

7° La quantité d'urine ne dépend pas seulement, par conséquent, de l'activité glomérulaire, mais aussi des propriétés résorbantes des canalicules urinaires.

8° Les diurétiques, proprement dits, peuvent influencer l'activité rénale de plusieurs façons : Ou bien ils augmentent l'activité dialysante du glomérule, ou bien ils diminuent l'activité résorbante des canalicules contournés, ou bien ils exercent les deux influences en même temps.

9° La diurèse caféinique et, d'une façon générale, la diurèse provoquée par tous les médicaments qui diminuent ou paralysent l'activité résorbante des canalicules, ne peut se manifester nettement que si l'organisme ne manque pas de substances urinaires. La diurèse qui succède à l'administration des sels, au contraire, se produit alors même que les autres médicaments sont restés impuissants, parce que, sous leur influence, dans le sang et les tissus, sont créées les conditions nécessaires à sa production.

10° Tous les médicaments qui agissent sur la pression sanguine ou la vitesse du courant sanguin, comme la digitale, par exemple, influencent secondairement la diurèse.

11° La réaction acide du sang est passagère et ne dure, probablement,

que le temps nécessaire pour que la provision de l'organisme en substances capables de créér des acides soit épuisée.

12° Les différences que l'on constate dans le fonctionnement du rein chez les diverses espèces animales, sont dues, pour la plus grande part, à la structure différente du rein et spécialement des canalicules contournés, en partie aussi à la composition différente du sang et des antres tissus.

Comme on le voit, pour SOBIERANSKY, comme d'ailleurs pour tous les auteurs qui s'en sont occupés dans les dernières années, l'étude de la diurèse physiologique est devenue inséparable de l'étude des médicaments diurétiques. C'est à ceux-ci qu'il faut recourir, si l'on veut dissocier les propriétés particulières aux différents territoires de la glande rénale.

Sous ce rapport, le médicament le mieux étudié aujourd'hui est certainement la caféine, à laquelle nous pouvons associer la théobromine et, peut-être aussi, la méthylxanthine.

C'est surtout aux expériences de v. SCHROEDER que nous sommes redevables d'une interprétation de l'action diurétique de ces médicaments, interprétation qui, pendant longtemps, a passé pour satisfaisante.

Dans une première série de recherches, v. SCHROEDER établit que la diurèse caféinique se produit avec une pression beaucoup plus basse que celle que l'on observe lors de la secrétion normale. Ce n'est, en effet, que lorsque, par une dose de chloral convenable, on a paralysé les vaisseaux, que l'on observe une diurèse abondante chez le lapin et la pression sanguine est alors très basse(1).

Par des dosages convenablement pratiqués, v. SCHROEDER démontre, en outre, que la diurèse, ainsi provoquée, n'est pas le fait simplement d'une augmentation du courant aqueux, puisque les substances solides de l'urine, tant les sels que les substances azotées, sont augmentées, dans une proportion moins grande, à la vérité que l'eau elle-même.

Il ressort, évidemment, de la première série de recherches, que la caféine agit, non pas, comme on l'avait cru, en augmentant la pression sanguine, mais en excitant directement l'épithélium rénal. Cette conclusion s'imposait, d'ailleurs, déjà à la suite des résultats de MAKI et de WAGNER (cités par v. SCHROEDER).

Quant à la seconde série, elle nous paraît, malgré tout, bien difficile à interpréter en dehors de la théorie de BOWMAN et HEIDENHAIN; elle nous semble une preuve évidente que la diurèse caféinique, n'étant pas un simple

(1) *Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum.* Arch. f. exp. Path. Bd. 22, S, 39.



effet de l'exagération du courant aqueux, doit provenir d'autre chose que d'une augmentation de la filtration rénale. Dans la théorie de LUDWIG, en effet, celle que défend SOBIERANSKY, l'urine, n'étant que la partie aqueuse du sang, suffisamment concentrée par la résorption exercée au niveau des canalicules contournés, si la caféine excite la diurèse, elle se borne à enrichir l'urine en eau, puisqu'elle empêche la résorption de la partie aqueuse de l'urine. Il serait donc étonnant, dans cette théorie, que l'urine caféinique contienne, d'une façon absolue, plus d'eau et de substances solides que l'urine émise à l'état normal.

Cette objection aux recherches de SOBIERANSKY a été faite, il y a quelques années, par G. CORIN(1). Il est vrai qu'elle ne tient pas compte de ce fait qui ressort des expériences de SOBIERANSKY, bien que cet auteur ne semble pas s'en être aperçu; c'est que l'épithélium des canalicules résorbe non seulement de l'eau mais aussi des substances solides, et que, par conséquent, l'urine caféinique n'est pas seulement la somme de l'urine normale plus l'eau que les canalicules n'ont pas résorbée, mais bien la somme de l'urine normale plus la quantité d'eau et de matériaux solides qui ne sont plus repris par les canalicules. Toutefois, même avec cette restriction, nous pensons pouvoir démontrer, dans la suite, que la théorie LUDWIG-SOBIERANSKY n'explique pas la diurèse caféinique.

D'autre part, d'autres objections, plus sérieuses peut-être, ont été faites, plus récemment, par HELLIN et SPIRO(2), dans un travail de pathologie expérimentale. Leurs recherches ont eu pour but d'établir quelles altérations pouvaient apporter à l'action des diurétiques les lésions anatomiques, produites, au niveau des reins, par certains agents. Ils ont déterminé dans les reins des inflammations étendues à des territoires très variés, en injectant à des lapins de la liqueur de FOWLER, de l'aloïne, de l'acide chromique et de la cantharidine. Aux animaux ainsi préparés, ils ont alors administré de la caféine et de la phlorizine. Or, dans ces conditions, ils ont observé un effet diurétique de la caféine, alors même que l'épithélium des canalicules contournés était profondément altéré. Ils avouent, d'ailleurs que certains ilots de parenchyme normal ont pu être conservés et servir à laisser agir la caféine ou la phlorizine. Mais, même en admettant que tout le parenchyme ait été entrepris, cette série d'expériences ne prouverait pas tant en faveur de la théorie de SOBIERANSKY. Si l'épithélium des canalicules est lésé, on ne voit pas très bien pourquoi il serait plutôt paralysé qu'excité par la caféine.

---

(1) *Contribution à la physiologie et à la thérap. du rein.* Ann. méd. chir. de Liège. 1896.

(2) *Ueber Diurese.* Arch. f. exp. Pathol. Bd. 38. S. 368

La seule interprétation possible de ces résultats serait que la diurèse caféinique ne peut provenir que de l'excitation de la fonction glomérulaire. Or, s'il en était ainsi, la composition de l'urine caféinique devrait, abstraction faite des corps albuminoïdes, être celle du sérum. Nous avons vu que les partisans de la théorie de LUDWIG, eux-mêmes, sont loin de l'admettre et que cette possibilité est en contradiction formelle avec les analyses de v. SCHROEDER.

Le fait que l'on retrouve, dans les canalicules contournés, des cristaux d'urates, fait déjà signalé par HEIDENHAIN à l'appui de sa théorie de l'élimination des substances solides par ces canalicules, semble, à première vue, aussi facilement explicable dans l'hypothèse de LUDWIG-SOBIERANSKY que dans celle de HEIDENHAIN-BOWMAN, puisque dans les canalicules, à raison de la resorption progressive de la partie la plus aqueuse de l'urine, celle-ci a pu se concentrer assez pour permettre la précipitation de ces cristaux.

Mais de nouvelles recherches faites, dans un tout autre but, d'ailleurs, avec des méthodes toute différentes, par MINKOWSKY (1) et par SPIEGELBERG (2), nous semblent explicables seulement dans la théorie de HEIDENHAIN. Tous deux sont parvenus à réaliser, chez les animaux, le dépôt de cristaux d'urates dans les reins, le premier en nourrissant les chiens avec de l'adénine; le second en injectant, sous la peau de jeunes animaux, des solutions d'acide urique ou plutôt d'urate de sodium. Or, les figures que MINKOWSKI joint à son travail sont absolument démonstratives et les commentaires dont il les accompagne ne laissent aucun doute sur leur signification.

« Jamais, dit MINKOWSKI, les dépôts ne se trouvent dans les glomérules; mais souvent dans leur voisinage immédiat, dans les canalicules contournés. Dans les canalicules, les dépôts peuvent se trouver, soit dans la lumière, soit dans la paroi. Dans ce dernier cas, on peut les trouver entre les cellules, ou bien dans les cellules elles-mêmes. Parfois ils semblent siéger dans la partie basale de la cellule ou même contre la membrana propria. »

Dans les descriptions que donne SPIEGELBERG de ses préparations, les mêmes particularités ou à peu près sont notées. De quelle interprétation

(1) *Untersuch. z. Physiologie und Pathologie der Harnsäuren bei Säugethieren.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 41, S. 375.

(2) *Ueber den Harnsäureinfarct der Neugeborenen.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 41, S. 428.



sont justiciables ces particularités dans les diverses théories en présence?

Dans la théorie de LUDWIG, l'acide urique arrive à l'état de solution très diluée au niveau des canalicules contournés; si cette solution se concentre en cet endroit, c'est, apparemment, que l'épithélium résorbant lui enlève une certaine quantité d'eau et d'acide urique. Evidemment la solution uratique ainsi enlevée, soustraite au canalicule, sera moins concentrée que la solution qu'elle doit enrichir (eindicken). Or, cette solution qu'elle doit enrichir est celle qui a passé dans les glomérules. C'est donc la solution qui passe dans les glomérules qui est la plus concentrée et c'est elle qui devrait cristalliser de préférence à la solution que résorbe l'épithélium canaliculaire. Dans la théorie de HEIDENHAIN, au contraire, les urates étant sécrétés par cet épithélium, à l'exclusion du glomérule, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'ils cristallisent dans les cellules mêmes.

On pourrait nous objecter, à la vérité, que les conditions de l'expérience sont pathologiques; mais nous nous réservons, partant de ce même principe de la concentration des diverses solutions, de démontrer plus loin que, dans des conditions physiologiques, le problème doit se résoudre de la même façon.

L'action diurétique de la caféine et des corps de la série xanthique a été interprétée, dans la théorie de HEIDENHAIN, il y a quelques années, par VAN AUBEL et par G. CORIN(1 & 2), d'une manière qui a, au moins, le mérite de l'originalité et dont nous nous réservons de vérifier le plus ou moins de fondement. Pour ces auteurs, les corps xanthiques, en arrivant au contact de l'épithélium canaliculaire, provoqueraient d'autant plus facilement l'activité sécrétoire de ce dernier qu'ils seraient plus voisins de leur point de précipitation. D'après eux, ces corps seraient, par conséquent, d'autant plus diurétiques qu'ils seraient moins solubles et, comme ils sont d'autant plus solubles qu'ils sont plus chargés de groupements méthyliques, il faudrait les ranger, dans l'ordre de leur activité, de la façon suivante : caféine ou triméthylxanthine, théobromine ou diméthylxanthine, monométhylxanthine (étudiée par ALBANESE(3)), enfin xanthine (étudiée par VAN AUBEL).

Toutefois, les expériences de ces auteurs ne sont pas assez nombreuses

(1) VAN AUBEL : Bullet. de l'Acad. de méd. de Belgique, 1896.

(2) Loco citato.

(3) *Ueber das Verhalten des Coffeins und des Theobromins im Organismus.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 35, S. 449.

pour que cette conclusion puisse être considérée, à l'heure actuelle, comme autre chose que comme une élégante hypothèse.

La vérification de cette hypothèse se heurte, d'ailleurs, à une difficulté résultant de l'action spéciale que la caféine exerce sur la circulation par l'intermédiaire du système nerveux. Cette action, étudiée, comme nous l'avons vu plus haut, par v. SCHROEDER, consiste essentiellement en une vaso-constriction que v. SCHROEDER fait disparaître, soit par la section de tous les filets nerveux qui se rendent au rein, soit par l'administration préalable d'un médicament qui paralyse les filets nerveux vasculaires ou plutôt les centres vasculaires (chloral, paraldéhyde).

Une autre circonstance qui rend plus difficile l'étude comparative de l'action diurétique de ces corps, c'est que la caféine qui, adjointe au chloral, constitue un diurétique de choix chez le lapin, est absolument inactive chez le chien. v. SCHROEDER s'est borné à enregistrer cette curieuse anomalie sans en rechercher la cause. Il est à noter cependant, que, dans certaines conditions favorables, certains auteurs, MASIUS et FRANCOTTE (cités par CORIN), entre autres, ont observé une action diurétique manifeste de la caféine chez le chien. Pour SOBIERANSKY, l'inactivité de la caféine, dans ce cas, ne fait aucun doute et est attribuée par lui à la trop forte concentration du sang du chien.

CORIN, au contraire, prétend que si le chien ne réagit pas vis-à-vis de la caféine comme le lapin, cela tient à ce que, chez le premier, il existe un tonus du vague empêchant la caféine de développer son action sur les reins. Le vague exercerait donc, sur les reins comme sur le cœur, une action inhibitive, suspensive, que la caféine exagérerait. v. SCHROEDER aurait donc raison quand il affirme que l'on ne connaît pas jusqu'à ce jour de nerf sécréteur du rein; mais, pour CORIN, il existerait, pour cet organe, un nerf inhibito-sécréteur, le pneumo-gastrique. Nous nous réservons de reprendre en détail cette étude; aussi nous abstiendrons-nous, pour le moment, de rappeler toutes les expériences exécutées par cet auteur.

Dans les recherches que nous avons personnellement exécutées, nous avons tenté d'élucider quelques uns des nombreux points qui peuvent sembler litigieux à propos de la diurèse provoquée par les corps xanthiques. Mais nous ne pouvions, nous a-t-il semblé, aborder ce terrain sans avoir une idée exacte de la partie du rein par laquelle s'éliminent réellement l'acide urique et les corps analogues. Etant donné les relations étroites qui existent, au point de vue chimique, entre ce composé et les substances xanthiques, nous étions, en effet, autorisés à croire que la voie d'élimi-

nation de l'un serait aussi suivie par les autres et donnerait de précieuses indications sur leur mode d'action.

Ce n'est que quand nous avons cru avoir élucidé ce premier point que nous nous sommes occupé de fixer définitivement quelques autres coins du problème et spécialement ceux qu'ont soulevés les recherches de VAN AUBEL et de CORIN, en apportant à cette étude des procédés que ces auteurs ont négligé d'utiliser.

CHAPITRE PREMIER.

Voies d'élimination de l'acide urique.

Nous avons vu, dans l'introduction, que, en se basant sur les expériences de HEIDENHAIN et surtout sur les résultats obtenus par MINKOWSKI et par SPIEGELBERG, on était en droit d'admettre que l'acide urique s'éliminait par l'épithélium des canalicules contournés, à l'exclusion, propablement à peu près complète, des glomérules.

On ne comprendrait pas, disions-nous, pourquoi l'épithélium des canalicules contournés, chargé d'enrichir par résorption un liquide assez peu riche en acide urique pour ne pas donner de cristaux de cette substance au niveau des glomérules, enlèverait à ce liquide une solution plus riche en acide urique, assez riche, en tous cas, pour cristalliser dans l'épithélium lui-même. De deux choses l'une : ou bien l'épithélium est chargé, comme le dit LUDWIG, de concentrer le liquide pauvre en acide urique, provenant des glomérules et alors il ne peut lui enlever qu'une solution moins riche que ce liquide et ne pouvant, par conséquent, cristalliser dans l'épithélium des canalicules, puisqu'un liquide plus concentré ne le fait pas dans le glomérule; ou bien, au contraire, comme le veulent HEIDENHAIN et ses adeptes, cet épithélium est chargé de secréter l'acide urique et des corps analogues et l'on comprend que des cristaux uratiques s'y déposent.

L'objection que nous avons faite nous même à cette interprétation c'est que, à tout prendre, les cas dans lesquels on constatait ces cristallisations n'étaient que des cas pathologiques n'autorisant pas à conclure, sans plus, aux conditions physiologiques du fonctionnement de l'organe.

Pour éviter d'encourir ce reproche nous avons cherché à saisir en quelque sorte sur le vif, chez un animal normal, la formation de l'acide urique dans les reins. L'idée qui nous a semblé la plus pratiquement réalisable était de provoquer la précipitation d'urates insolubles et facilement décelables, sur le rein. Dans ce but nous avons tenté de transformer les urates du rein en urates d'argent dans l'intimité des tissus. Pour réaliser ce résultat, nous nous sommes servi de la propriété (bien connue et

appliquée tous les jours dans le dosage des urates par la méthode de LUDWIG-SALKOWSKI) de l'acide urique de précipiter de ses solutions par le nitrate d'argent ammoniacal. Dans ces conditions, les chlorures, les phosphates, les substances albumoïdes restent en solution. Voici comment nous avons appliqué ce procédé :

Chez un chien vivant on applique une pince à pression sur l'artère fémorale et une autre sur la veine du même nom. Des canules sont introduites dans les bouts centraux de ces vaisseaux et la canule artérielle est mise en rapport avec un irrigateur contenant une solution que nous décrirons tantôt. Tous les autres vaisseaux débouchant de l'aorte vers les membres inférieurs et ceux qui s'abouchent dans la veine cave sont ligaturés en sorte que, seules, l'artère et la veine fémorales soient encore en communication avec le cœur. A ce moment on place des pinces sur l'aorte abdominale et sur la veine cave au dessus des vaisseaux rénaux et on laisse couler immédiatement dans l'artère fémorale la solution dont nous avons parlé. Elle passe fatalement par l'artère rénale et ressort, après avoir traversé le rein, par la veine. Quand on a laissé passer environ un litre de la solution, et que le liquide revenant par la veine est bien clair, on fait passer dans le rein de la solution physiologique de chlorure de sodium jusqu'à ce que le liquide de la veine ne donne plus de trouble laiteux quand on l'additionne d'acide nitrique. Dans ces conditions, tout l'argent qui n'a pas été fixé par les éléments du rein peut être considéré comme ayant été balayé.

Les reins sont alors extraits, coupés en fragments de 5 mlm. que l'on met dans de l'alcool à 40°. Après passage dans la série des alcools et dans le toluol, les fragments sont enchassés dans la paraffine et débités en tranches microscopiques que l'on colore par le carmin boracique, de préférence à l'hématoxyline en raison de la coloration des coupes dans cette dernière. Les granulations d'argent réduit tranchent, en effet, beaucoup mieux sur le fond rouge des coupes carminées que sur le fond bleuâtre des coupes à l'hématoxyline (1).

Dans ces conditions les coupes que l'on obtient, rappellent, d'une façon frappante, les coupes obtenues par HEIDENHAIN, après injection dans la jugulaire d'indigo-sulfate de soude. Les granulations d'argent réduit ne se trouvent, en effet, que dans la région des canalicules. Tout au plus trouve-t-on, par ci par là, quelques granulations dans de rares glomérules.

---

(1) Qu'il me soit permis de remercier ici mon ancien maître, M. le Professeur JULIN, qui a bien voulu m'aider de ses conseils et de son expérience dans cette partie si délicate de mon travail.



La disposition des granulations dans les canalicules contournés est intéresssante à observer de plus près.

Elles existent, non seulement dans la lumière du canal, mais aussi et surtout dans les cellules elles-mêmes. Elles y sont en si grande quantité que, n'était la coloration rouge du noyau, celui-ci serait parfois difficile à reconnaître. Parfois aussi le noyau, qui, dans les conditions ordinaires, occupe la partie moyenne de la cellule, se trouve littéralement refoulé vers la lumière du canal.

Dans certains canalicules on ne trouve les granulations que vers la partie basale, excentrique de la cellule, la partie tournée vers la lumière en étant dépourvue. Il ne peut, par conséquent, s'agir, comme SOBIERARSKY l'a soutenu pour les granulations d'indigo, de granulations d'urate d'argent qui auraient été résorbées par les cellules, puisque celles-ci, dans ce cas, en présenteraient fatalement aussi dans leur partie axiale.

Ce n'est pas que dans les cellules des canalicules contournés que l'on trouve ces granulations : on en voit aussi dans les cellules de l'anse ascendante de HENLE, qui ont des affinités très étroites de structure avec les cellules des canalicules contournés. Au contraire, jamais on n'en rencontre dans les cellules de l'anse descendante, qui sont aplaties et sont, sans aucun doute, aussi différentes physiologiquement que morphologiquement des cellules des canalicules.

Pour ce qui concerne les glomérules, ce n'est qu'exceptionnellement que l'on trouve, très rares, quelques granulations dans leur substance. Il est difficile de dire si ces granulations siègent dans la paroi des capillaires ou dans le syncitium qui constitue le feuillet viscéral de la capsule de BOWMAN. Tout ce qu'on peut affirmer c'est qu'elles ne se trouvent jamais dans la lumière de la capsule.

Il n'y a pas de doute sur la nature de ces granulations. Ce sont bien des granulations d'urate d'argent qui se sont réduites à la lumière. Il ne peut pas s'agir d'albuminate d'argent qui se serait réduit. En effet, la solution ammoniacale de chlorure d'argent ne précipite pas par les substances albuminoïdes quelle qu'en soit la nature, pas plus que par les chlorures, les phosphates ou d'autres sels.

On pourrait nous objecter que nous avons injecté dans les vaisseaux une solution douée d'affinités chimiques trop énergiques et qui aurait altéré les éléments anatomiques très délicats du rein.

Mais il est évident que nous n'avons pas employé la solution qui sert à la précipitation des urates dans la méthode de LUDWIG-SALKOWSKI. Nous l'avons diluée et composée de manière à ce qu'elle se rapproche comme

Fig. 1.

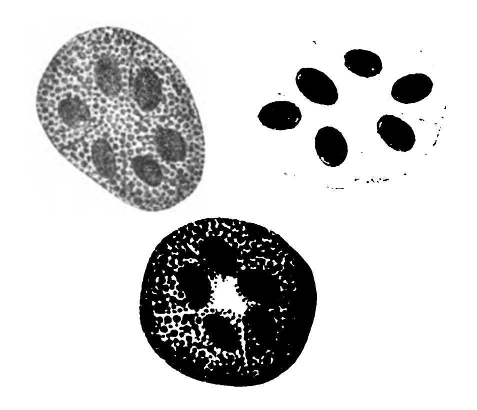


Fig. 2.

composition moléculaire, comme tension osmotique, de la solution physiologique. Voici, d'ailleurs, sa composition exacte :

Eau distillée, 1500 grammes;

chlorure d'argent fraichement précipité et lavé, 45 centigr.;

ammoniaque liquide, 30 c.c.

Cette solution ne paraît, d'ailleurs, avoir en rien altéré les autres districts du rein; c'est là une raison de plus de croire qu'elle ne peut avoir exercé d'influence anormale sur l'aspect microscopique des régions qui nous intéressent.

Nous reproduisons ci-contre (figure 1, grossissement 350; fig. 2, grossissement 800) des fragments des coupes obtenues, comprenant des sections des canalicules contournés et d'un glomérule pris en divers endroits de la préparation. On y voit aussi la coupe d'un vaisseau dont la paroi et la lumière sont vierges de toute granulation argentique.

L'acide urique se trouve donc bien, chez l'animal normal, dans les cellules et la lumière des canalicules contournés. Peut-on y expliquer sa présence parce que, sécrété par le glomérule en même temps que les autres substances urinaires, il se serait ici trouvé en solution plus concentrée à cause de l'activité de l'épithélium canaliculaire, qui résorberait l'eau et enrichirait l'urine en substances solides? Nous répondrons ici ce que nous avons déjà dit à propos de la présence de cristaux uratiques dans la lumière et les cellules des canalicules (expériences de Minkowski). Si l'épithélium est chargé de concentrer une solution d'acide urique, on ne comprend pas qu'il le fasse en enlevant à cette solution une liqueur plus riche en acide urique que ne l'était, au sortir du glomérule, la liqueur qu'il doit concentrer. Mais nous nous trouvons, de plus, placés ici dans des conditions autrement physiologiques que celles où se trouvait Minkowski.

La conclusion qui se dégage nettement de ces expériences, c'est que l'acide urique, si pas en totalité, au moins en majeure partie, est sécrété, ou plutôt excrété par l'épithélium des canalicules contournés. Nous pensons avoir ainsi fourni, de façon définitive, la preuve d'un fait qui, jusqu'à présent, était encore mis en doute par beaucoup d'auteurs. C'est Tigerstedt qui a dit (Lehrbuch d. Physiol. Bd. 1, S. 374) : « Wenn es gelingen » sollte die Harnsäure in den Epithelien der Harnkanälchen einwurfsfrei » nachzuweisen, so läge darin ein sehr bedeutungsvoller Beweis für » die secernierende Aufgabe der betreffenden Epithelien. Dies ist jedoch » nicht der Fall. »

Nous croyons avoir fourni la démonstration réclamée par le physiologiste suédois.



CHAPITRE DEUXIÈME.

Influence du système nerveux sur l'action diurétique de la caféine.

Nous avons vu que v. SCHROEDER attribuait le défaut d'action diurétique de la caféine, observé parfois chez le lapin, à l'influence vasoconstrictive qu'elle exerce par l'intermédiaire du système nerveux central et que cette influence pouvait être neutralisée soit par la section des nerfs qui se rendent au rein, soit par l'administration préalable d'un médicament qui, comme le chloral ou la paraldéhyde, paralyse le système nerveux vasculaire.

Chez le chien, cet auteur n'a jamais constaté d'action diurétique nette de la caféine, même après administration de chloral. Il n'a cependant pas sectionné les nerfs du rein et pense que, si MUNK a obtenu une diurèse dans des circulations artificielles à travers des reins de chien, en additionnant le sang de caféine, il ne peut s'agir de diurèse ni d'urine proprement dites mais d'une filtration, d'un transsudat, n'ayant rien à voir avec une sécrétion physiologique. Cette conclusion, v. SCHROEDER la tire bien plutôt de ses échecs dans les essais de la caféine chez le chien que des expériences de MUNK. Pour lui, la caféine n'est pas diurétique chez le chien, sans qu'il cherche à en donner les raisons.

SOBIERANSKY interprète cette inactivité par la trop grande concentration du sang du chien. CORIN a fait, à cette manière de voir, des objections sérieuses auxquelles nous ajouterons les deux suivantes : à ce compte, il n'y aurait aucun diurétique chez le chien, ce qui est contraire à tous les faits d'expérience. Ensuite, SOBIERANSKY, pour défendre son idée, fait état d'expériences pratiquées chez un lapin qui, étant nourri avec des substances sèches, n'aurait pas eu de diurèse avec la caféine. Or, il ressort de ses protocoles eux-mêmes, que ce lapin a uriné jusqu'à 15 fois plus que normalement sous l'influence de la caféine, mais que la quantité d'urine, étant faible (0,08 c.c.) avant la caféine, n'a pu dépasser malgré tout, un certain chiffre. Tout ce qu'on peut en conclure, selon nous, c'est qu'un animal, nourri de substances sèches, urine moins sous l'influence de la caféine qu'un animal nourri d'aliments aqueux, tout en urinant cependant plus que sans la caféine. L'effet diurétique de la caféine est, néanmoins, tout aussi considérable, toutes proportions gardées, que chez un animal soumis à l'alimentation normale.

Une autre explication, à laquelle CORIN avait pensé, mais qu'il a abandonnée dans la suite, en présence des faits contradictoires, c'est que la caféine étant un corps qui, par sa structure chimique se rapproche de

l'acide urique, doit exciter d'autant plus facilement le parenchyme rénal qu'elle est administrée à un animal qui, comme le lapin, élimine normalement peu d'acide urique. Le chien, éliminant plus d'acide urique, étant plus habitué à ce genre d'excitant, réagirait moins facilement vis-à-vis de la caféine. Mais nous le verrons plus loin, la théobromine, aussi voisine de l'acide urique que la caféine, est diurétique chez le chien.

Corin pense être parvenu à démontrer que la raison de cette différence résulte dans l'influence inhibitrice que le vague exercerait constamment sur la sécrétion rénale du chien, influence que la caféine exagèrerait et qui contrarierait l'action excitante que la caféine exerce sur l'épithélium rénal. C'est cette hypothèse de Corin que nous nous sommes, d'abord, attaché à vérifier.

Dans une première série d'expériences, nous avons, comme Corin, mesuré directement la quantité d'urine qui s'échappait des uretères convenablement préparés. Voici, à titre documentaire, les protocoles de deux expériences dans lesquelles nous avons, chez des chiens, supprimé l'influence des vagues par la section de ces nerfs ou par l'injection d'atropine.

Expérience n° 4. Chienne de 1400 gr. 10 centigr. de morphine; isolement des vagues au cou; canules dans les uretères.

De 11 h. 5' à 11 h. 15', les uretères donnent 1 c.c. d'urine.

A 11 h. 15', injection de 20 centigr. de caféine dans la jugulaire droite.

De 11 h. 15' à 11 h. 25', 1 1/2 c.c.

De 11 h. 25' à 11 h. 35', 1,6 c.c.

A 11 h. 35', section des deux pneumogastriques.

De 11 h. 35' à 11 h. 45', 4,2 c.c.

De 11 h. 45' à 11 h. 55, 4,3 c.c.

Expérience n° 6. Chien de 11 kil. 200. Canules dans les uretères; 15 centigr. de morphine; chloroforme.

De 3 h. à 3 h. 10', 4,3 c.c. d'urine.

De 3 h. 10' à 3 h. 20', 5 c.c.

A 3 h. 20', 25 centigr. de caféine dans la jugulaire.

De 3 h. 20' à 3 h. 30', 5,2 c.c.

De 3 h. 30' à 3 h. 40', 4,8 c.c.

A 3 h. 40', injection de 2 centigr. de sulfate d'atropine.

De 3 h. 40' à 3 h. 50', 32 c.c. d'urine, Le pouls arrive à 192 à la minute.

Dans nos expériences ultérieures nous avons essayé de noter graphiquement les divers phénomènes en nous servant du grand enrégistreur de

ROTHE. La pression sanguine était inscrite à l'aide du kymographe de LUDWIG. La respiration était enregistrée le plus souvent à l'aide de la sonde œsophagienne. Les gouttes d'urine, recueillies à la sortie du tube en T réunissant les deux uretères, étaient reçues tout d'abord sur une lame de verre graissée, un peu inclinée, fixée à l'extrémité du style très long d'un tambour à levier très sensible et communiquant lui même, par un tube de caoutchouc, avec un autre tambour inscrivant sur le cylindre. Mais, dans la suite, nous avons trouvé plus commode, pour éviter les oscillations que communique fatalement au style chaque goutte qui tombe, d'enregistrer électriquement les gouttes de la façon suivante.

La plaque de verre (couvre-objet) est fixée près de l'extrémité d'une lame d'acier trempé, oscillant autour d'un point fixe. Le bout libre de cette lame se recourbe vers le bas et vient tremper, quand elle vibre fortement, dans une cuve à mercure. Celle-ci est reliée par un fil métallique à un électro-aimant qui fait monter, quand le courant passe, un stylet inscripteur. Le courant est terminé par un autre fil métallique qui, de l'extrémité fixe de la lame métallique, arrive à la pile, laquelle est elle-même, naturellement, reliée à l'électro-aimant. Pour éviter les oscillations de cette lame, nous avons aussi muni sa face inférieure d'une tige verticale dont l'extrémité libre était munie d'un flotteur en liège. Ce flotteur était immergé plus ou moins profondément dans un liquide d'autant plus dense que nous voulions davantage étouffer les vibrations. D'habitude, nous utilisions un mélange à parties égales de glycérine et d'eau.

De la plaque couvre-objet l'urine s'écoulait directement dans un vase gradué, qui nous permettait, pour les grandes quantités, de contrôler les données de l'inscripteur électrique. L'urine était alors, éventuellement, réservée pour des dosages.

C'est avec ces procédés que nous avons entrepris de vérifier les résultats de CORIN.

Expérience du 7 novembre 1899. Chien nº 3; poids 13 kil.; morphine 15 centigr.; chloroforme; sonde œsophagienne, canule dans la carotide gauche, isolement des vagues au cou, canules dans les uretères, compte gouttes à tambours conjugués.

Avant la caféine, le chien élimine 10 gouttes en 50 secondes; l'élimination ne change pas sous l'influence de la caféine; elle devient de 51 gouttes, dans le même laps de temps après section des vagues au cou. Dans ce cas, la pression sanguine n'a pas été sensiblement influencée par la caféine, ce qui est, d'ailleurs, le cas habituel, mais a monté de 2 centim. sous l'influence de la section des pneumogastriques.

Cette même augmentation se présente dans l'expérience suivante :

Expérience du 19 décembre 1899. Chien n° 7; poids 13,170 kil.; morphine 20 centigr.; préparation analogue à celle du chien précédent.

Avant la caféine, la pression sanguine est de 11 cent. de mercure et la diurèse est de 2 gouttes seulement en 70 secondes; après l'administration, par la jugulaire, de 15 centigr. de caféine (19 min.), la pression carotidienne est de 12 cent. et la diurèse est de 12 gouttes en 33 secondes. Elle a, par conséquent, augmenté dans de notables proportions. C'est là un fait qui se constate assez souvent pour que l'on puisse affirmer qu'il n'est pas absolument vrai, comme le prétendent v. SCHROEDER et SOBIERANSKY, que la caféine n'est pas diurétique chez le chien.

Toujours est-il que l'on voit, sous l'influence de la section des 2 vagues au cou, la pression sanguine monter de 6 cent. et la diurèse s'élever à 22 gouttes en 30 secondes. 10 minutes plus tard, la pression sanguine étant de 17 cent., la diurèse est de 11 gouttes sur 70 secondes.

Les mêmes résultats s'obtiennent si, au lieu de sectionner les vagues au cou, on les paralyse par une dose suffisante de sulfate d'atropine.

Expérience du 22 décembre 1899. Chien n° 8; poids 22 kil. 14; morphine 15 centigr.; chloroforme; même disposition des canules que plus haut.

Avant l'administration intraveineuse de 15 centigr. de caféine la pression sanguine est de 18 cent. et la diurèse est de 15 gouttes en 85 secondes. Après cette injection, la pression sanguine varie entre 17 et 28 cent. L'animal est fortement agité et l'on voit que la diurèse est de 19 gouttes en 85 secondes. Elle serait probablement plus forte sans les spasmes qui secouent l'animal, car on la voit augmenter sous l'influence de l'administration du chloroforme. On injecte 1 centigr. de sulfate d'atropine dans la jugulaire et la pression sanguine reste à 18 cent. (probablement à cause du chloroforme); mais la diurèse monte à 59 gouttes en 85 secondes.

Quelques uns des faits résultant de ces expériences, et spécialement cette absence d'augmentation de pression notée après l'atropine, semblent montrer que, si la paralysie du vague intervient pour favoriser l'action diurétique de la caféine, ce n'est pas en augmentant la pression sanguine. Nous avons cherché, à l'exemple de CORIN, à donner de ce fait une démonstration plus éclatante, en sectionnant les pneumogastriques à un niveau où leur section ne pouvait influencer le nombre des battements du cœur; c'est-à-dire en les sectionnant au niveau ou un peu au dessus du cardia.

Par la voie abdominale, l'opération est difficile à mener à bien sans

léser profondément et sans déprimer l'animal. Nous avons cependant réussi, dans quelques cas, à obtenir des résultats satisfaisants de cette opération. Nous avons aussi quelquefois, par la voie abdominale, sectionné purement et simplement le cardia entre 2 pinces fortes de Doyen. Mais le procédé qui nous a semblé le plus pratique a été de pénétrer dans le thorax après résection sous périostée de 3 ou 4 côtes, par une brèche qui nous permettait facilement d'aller isoler les vagues au niveau de la partie inférieure de l'œsophage et que nous refermions ensuite brusquement, après dilatation au maximum des poumons, pour reconstituer le vide thoracique et permettre à l'animal de respirer sans le secours de la respiration artificielle. Nous avons complètement renoncé à un autre procédé qui consistait à enlever le plastron sternal tout entier après ligature des artères mammaires internes et des moignons costaux (procédé de FREDERICQ). L'hémorrhagie et le shock opératoire sont trop considérables, après cette intervention, pour que l'on puisse utiliser l'animal pour des expériences de diurèse.

Voici 2 expériences faites de cette façon :

Expérience du 5 Janvier 1900. Chien de 13 kil. 550. Morphine 10 centigr. chloroforme. Disposition des canules comme dans les expériences précédentes. Ouverture du ventre pour permettre d'appliquer les pinces de Doyen et de sectionner le cardia entre 2 pinces. La pression sanguine étant de 14 centim. et la diurèse de 7 gouttes en 55 secondes après l'injection intra-veineuse de 10 centigr. de caféine, ne se sont guère modifiées sous cette influence. Après la section du cardia, la pression sanguine est de 16 cent., la diurèse de 21 gouttes en 55 secondes. Cette dernière a donc triplé. Plus tard encore, on coupe les vagues au cou et la pression monte à 18 cent., la diurèse étant de 10 gouttes seulement pour 55 secondes (la section du cardia a été faite 10 minutes auparavant).

Expérience du 17 Janvier 1900. Chien de 25 kil. (n° 12). Morphine 30 centigr. Chloroforme. Disposition des canules habituelle. Résection sous périostée de 4 côtes, fistule temporaire du thorax pour l'isolement des vagues au niveau de la portion inférieure de l'œsophage. On injecte 15 centigr. de caféine dans la jugulaire, et 10 minutes plus tard, on sectionne les vagues dans le thorax, puis l'on referme définitivement la fistule. 10 minutes plus tard encore on sectionne les vagues au cou.

La pression sanguine est 8 cent. et la diurèse de 0 avant la caféine. La pression sanguine devient 8,5 c. et la diurèse 3 gouttes en 85 secondes après l'injection de caféine.

Après section des organes dans le thorax, la pression monte à 9 cent.

et la diurèse devient de 16 gouttes. Enfin, sous l'influence de la section des vagues au cou, la pression s'élève à 15 cent. et la diurèse reste à 14 gouttes, malgré cette élevation.

Voici, à titre de document, le protocole d'une autre expérience (16 Janvier 1900), dans laquelle nous avons successivement sectionné les vagues au cardia, puis au cou, puis injecté de l'atropine :

Chien de 9 kil. 3/4. Morphine 15 centigr. chloroforme. Disposition habituelle des canules. Fistule temporaire du thorax par résection sous-périostée de 4 côtes. Isolement des vagues au niveau de l'œsophage; 5 minutes après l'injection intra-veineuse de 15 centigr. de caféine, la pression est de 12 cent. et la diurèse de 23 gouttes en 65 secondes. Peu après la section des vagues dans le thorax, la pression est de 12 cent. et la diurèse est de 35 gouttes en 65 secondes.

Après la section des vagues au cou, la pression devient 15 cent. et la diurèse 19 gouttes en 45 secondes.

Peu après l'injection de sulfate d'atropine dans la veine, la pression est de 8 cent. et la diurèse est de 8 gouttes en 65 secondes. Il est probable que cette anurie relative est due à l'épuisement de l'action de la caféine car, lorsque nous injectons 12 centigr. de caféine, la diurèse monte à 26 gouttes en 65 secondes, la pression sanguine restant toujours la même.

Pour démontrer d'une façon absolument évidente que si la caféine n'a pas d'action diurétique chez le chien, cela tient à une influence inhibitrice que le vague exercerait sur les reins, l'idéal aurait été évidemment de soustraire complètement les reins à l'action du système nerveux et, par conséquent, de pratiquer sur le rein isolé des circulations artificielles. Faire, comme v. Schroeder l'a fait, l'énervation complète du rein, est un procédé qui n'est pas à l'abri de tout reproche, en ce sens que les nerfs peuvent encore arriver à l'organe par les vaisseaux du hile.

D'autre part, peptoniser un animal comme v. Schroeder l'a fait pour intercaler dans les vaisseaux rénaux un tube de verre, est un traumatisme assez considérable pour que l'on puisse douter de la valeur des résultats obtenus. L'expérience est d'autant plus inquiétante sous ce rapport que la peptone ne suspend pas la coagulabilité du sang chez le lapin, animal que v. Schroeder a utilisé.

En ce qui concerne le chien, il y a bien des expériences de Munk qui semblent montrer que, quand on fait une circulation artificielle avec du sang chargé de caféine dans les reins de cet animal, il y a positivement une augmentation notable de la diurèse. Mais les reproches que v. Schroeder fait à ce modus faciendi nous ont paru assez justifiés pour que nous ne

tentions pas à nouveau cette expérience. Nous avons essayé de les éviter en adoptant un procédé opératoire notablement différent de tous ceux qui ont été utilisés jusqu'à présent. Pour des raisons que nous développerons plus loin, il n'a rien donné en ce qui concerne la caféine; mais nous croyons bon de la décrire au moins sommairement, étant donné les progrès qu'il réalise sur la technique habituellement suivie.

Le grand reproche que l'on peut faire à toutes les expériences de circulation articielle, est de laisser un certain temps l'organe privé de circulation. Le reproche est particulièrement grave pour le rein dont les épithéliums semblent si sensibles à toutes les influences nocives. Nous ne comptons pour rien les traumatismes, le refroidissement auquel on expose l'organe et le fait que le liquide nourricier n'est plus du sang normal, mais est du sang débarrassé de son fibrinogène et plus ou moins considérablement dilué. Nous avons évité toutes ces causes d'erreur en procédant de la façon suivante :

Deux grands chiens sont morphinisés et chloroformés profondément. On les fixe sur les goutières d'opération les pattes de l'un en face de la tête de l'autre. On leur injecte à chacun, dans la jugulaire une quantité d'extrait de têtes de sangsue, telle qu'il y ait 4 têtes par kilogr. d'animal. On prépare alors, chez les chiens, les carotides, les deux jugulaires, les deux artères et les deux veines fémorales. Des canules sont fixées dans les deux carotides droites, pour prendre la pression sanguine. Mais la canule présente une branche en T, comme d'habitude, l'une des branches étant reliée au manomètre, l'autre se rendant à l'artère fémorale de l'autre chien. De même, de la fémorale du premier une canule se rend à l'une des branches de la canule carotidienne du second. La veine jugulaire interne du premier est reliée à la veine fémorale du second et réciproquement. Des pinces à pression sont, provisoirement, placées sur tous les vaisseaux qui sont mis en communication par des tubes remplis par de la solution physiologique. Un tube métallique suffisamment mince et dont l'extrémité est recouverte d'une très fine chape en caoutchouc bien fixée est introduit dans l'aorte par la carotide gauche de façon à ce que son extrémité revêtue de la chape vienne se placer à peu près au niveau des piliers du diaphragme; la même opération est exécutée chez l'autre chien. Un tube analogue est introduit dans les veines fémorales de façon à venir obturer la veine cave inférieure dans la région du foie. Pour l'aorte comme pour la veine cave, tous ces tubes étant en place, l'obstruction complète se réalise en injectant dans le tube une quantité d'eau déterminée à l'avance et qui vient distendre l'ampoule en caoutchouc de façon à obturer complètement la lumière du

vaisseau. Quand cette opération est terminée, on a complètement réalisé l'isolement des reins de chaque animal de leur organe circulatoire central. C'est le cœur du chien 1 qui irrigue maintenant les reins du chien 2 et réciproquement. L'indépendance est aussi complète que possible. Si l'on injecte de la caféine dans la jugulaire du nº 1, on est certain qu'elle ne peut influencer les reins de cet animal, au moins directement tandis qu'elle agira directement sur les reins du nº 2 sans influencer ses centres nerveux supérieurs.

Malheureusement les opérations décrites sont extrêmement longues. Pour des opérateurs habitués à la vivisection, elles ne demandent guère moins de deux heures, d'autant plus qu'il faut encore y joindre l'isolement des uretères et l'introduction des canules dans leur lumière. Nous ne sommes jamais parvenus, à cause du personnel insuffisant dont nous disposions, à la mener à bien suffisamment vite pour que les animaux pussent encore être considérés comme assez normaux. Il est évident cependant que ce modus operandi est le modus idéal pour la réalisation d'une circulation artificielle et que, avec très peu de modifications, on pourrait l'appliquer à n'importe quel autre organe.

En somme, ces expériences sont la confirmation des résultats obtenus précédemment par Corin : la section ou la paralysie des vagues permet à la caféine d'agir comme diurétique chez le chien, alors que, d'habitude, elle ne possède pas cette propriété. D'autre part, cette influence de la suppression de l'action des vagues n'est pas due à une accélération des battements du cœur ni à la hausse de pression sanguine consécutive, puisqu'elle se manifeste alors qu'il ne se produit pas de hausse de pression et lorsque les vagues sont sectionnés trop bas pour influencer le nombre des battements du cœur.

Quelle est exactement la nature de cette influence des pneumogastriques? Corin semble disposé à admettre une excitation tonique, vaso-constrictive, on se basant sur les résultats qu'il a obtenus avec l'onkomètre de Roy.

Mais on peut reprocher aux expériences de Corin de n'avoir pas éliminé, parmi les causes d'augmentation de volume du rein, la hausse de pression sanguine consécutive à la paralysie des vagues. Il détermine, en effet, le volume du rein avant et après l'injection d'atropine dans la jugulaire. Mais il n'est pas prouvé que, dans ces conditions, l'augmentation de volume du rein, si elle se produit réellement, n'est pas le fait de la hausse considérable de pression sanguine qui suit, presque toujours, l'administration de l'atropine. L'expérience ne prouverait donc en faveur

de l'action vasculaire du pneumogastrique que si l'on éliminait, d'une façon certaine, l'action du vague sur le cœur.

On sait, d'ailleurs, que la question de savoir si le vague renferme des fibres vaso-constrictives pour le rein est, à l'heure actuelle, encore fortement controversée. CLAUDE BERNARD semble plutôt incliner à admettre(1) que l'excitation du vague en dessous du diaphragme provoque une vaso-dilatation rénale. VULPIAN(2) n'a rien observé de spécial après l'excitation de ce nerf dans les mêmes conditions. Pour lui le nerf vague ne contient pas de fibres vaso-motrices pour le rein. Plus récemment, MASIUS(3), ARTHAUD et BUTTE(4) ont repris la question, avant que CORIN ait publié son travail, et sont arrivés à la conclusion que le vague renferme des fibres vaso-constrictives pour le rein. Enfin, WALRAVENS, étudiant la question à l'aide de l'onkomètre, pense avoir démontré que, s'il se produit réellement une anurie quand on excite le vague au cou, cela tient à l'arrêt du cœur que cette excitation détermine(5). Cette dernière affirmation et les expériences qui lui servent de base ont été l'objet, de la part de CORIN, d'une critique très serrée. L'objection principale de cet auteur aux expériences de WALRAVENS est que la paralysie du vague y a été obtenue soit par la section au niveau du cou, soit par le sulfate l'atropine et qu'elles n'ont par conséquent, pas exclu complètement, comme cause d'arrêt de la secrétion rénale une vaso-constriction de cet organe. D'autre part, fait remarquer CORIN, WALRAVENS, pour exclure une vaso-constriction sous l'influence de l'excitation du vague, se base sur ce fait que la secrétion urinaire s'arrête en même temps que les battements du cœur; mais MASIUS note expressément et CORIN confirme la chose expérimentalement, que, si l'on continue l'excitation du vague un certain temps, la secrétion urinaire continue à faire défaut bien que les battements du cœur reprennent et que la pression sanguine remonte à un niveau suffisant pour entretenir cette sécrétion.

Nos expériences ont été faites avec l'onkomètre de ROY. Cet instrument a été utilisé tel quel ou bien l'appareil inscripteur original a été remplacé par un manomètre à eau sur lequel flottait un flotteur en

(1) Leçons sur les propriétés physiologiques des liquides de l'organisme, t. 2, 1859.

(2) Leçons sur l'appareil vaso-moteur, 1875.

(3) *De l'influence du pneumogastr. sur la secrétion urinaire.* Bulletins de l'Acad. Royale de Belgique, t. 15, 1888, p. 528 et t. 16, p. 60.

(4) Archives de physiologie, avril 1890, p. 377.

(5) *Le nerf vague possède-t-il une action sur la secrétion urinaire?* Arch. ital. de biologie, t. 25, p. 169.

stéarine rappelant celui dont s'est servi LAULANIÉ (congrès de physiologie tenu à Liège en 1892). Nous parvenions ainsi à obtenir une inscription des variations de volume du rein plus conforme à la réalité qu'avec l'inscripteur de ROY.

Les résultats que nous avons obtenus diffèrent sensiblement de ceux que CORIN a relatés.

Tout d'abord, la section des vagues au niveau du cardia n'a que peu d'influence sur le volume du rein. La hausse de pression que l'on observe alors ne dépasse pas 7 à 8 milligr. d'eau. Mais l'étude des graphiques que l'on obtient après section des vagues au cou, elle-même, est suffisante pour permettre de conclure dans un sens assez différent de celui dans lequel CORIN a conclu.

Expérience du 20 février 1900. Chien de 14 kil. 650; morphine 25 centigr.; chloroforme. Canules dans les urétères et dans la carotide gauche; isolement des vagues au cou. Rein gauche placé dans l'onkomètre en relation avec l'apparail inscripteur de ROY.

Après l'injection de 15 centigr. de caféine dans la jugulaire, la pression sanguine est de 13 centim. de mercure; l'animal urine 6 gouttes en 100 secondes; le style de l'onkomètre arrive à 11 millim. de l'abscisse, en moyenne.

Après la section des vagues au cou, la pression sanguine est de 14 centim. environ; la diurèse est de 15 gouttes en 100 secondes et le style de l'onkomètre n'a pas bougé sensiblement. Il y a donc là une confirmation, que nous n'avions pas cherchée, des résultats signalés plus haut : ici, pour un motif quelconque, la section des vagues a eu peu ou pas d'influence sur la pression sanguine; elle a provoqué une augmentation sensible du nombre des gouttes d'urine, mais n'a pas modifié le volume du rein. Il ne peut donc être question, dans ce cas, d'une vaso-dilatation rénale.

Il résulte, d'ailleurs, d'autres expériences, qu'il n'y a pas de relation bien nette entre le volume du rein, considéré comme expression de l'état de réplétion de ses vaisseaux, et son activité diurétique ou plutôt sécrétoire.

Chez un chien auquel on a sectionné les vagues au niveau du cou, dans la première portion du graphique on observe que, la diurèse étant de 5 gouttes en 60 secondes, la pression onkométrique est de 6 millim. en moyenne. Dans la seconde portion cette pression devient 14 millim., la diurèse étant d'une goutte seulement dans le même laps de temps. La pression sanguine n'a pas varié. Il faut, cependant, bien admettre que, dans cette seconde portion, le rein était plus fortement vascularisé que dans la première.



En somme, ce qui paraît résulter de plus net jusqu'à présent de ces expériences, c'est que, si le vague exerce chez le chien une action inhibitrice sur la diurèse caféinique, ce ne peut être à la faveur d'une action vaso-constrictive. Mais cette notion ressortira beaucoup mieux encore des résultats que l'excitation électrique du pneumogastrique exerce sur le volume du rein.

Expérience du 22 février 1900. Chien de 12 kil.; morphine 20 centigr.; chloroforme. Préparation des uretères, de la carotide gauche comme plus haut. Isolement des vagues au cou, puis section de ces nerfs. Rein gauche dans l'onkomètre. La ligne d'inscription des gouttes d'urine sert de zéro pour le style de l'onkomètre.

Dans la première partie de l'expérience, nous excitons le bout périphérique du vague gauche pendant 25 secondes environ; la pression sanguine tombe, pendant cette excitation, presque à zéro; la pression onkométrique diminue aussi considérablement. La diurèse devient nulle et le reste pendant plusieurs minutes après cette excitation. Immédiatement après le volume du rein augmente de manière à atteindre et même à dépasser son volume antérieur (jusqu'à 18 millim. au lieu de 10 avant l'excitation) sans que la diurèse ait la moindre tendance à reparaitre.

Dans la seconde partie, le vague droit (bout périphérique) est excité pendant 95 secondes, sans interruption; la pression sanguine, fortement abaissée pendant les premiers temps, à cause de l'arrêt du cœur, ne tarde pas à se relever. Il en est de même de la pression onkométrique. Celle-ci, qui, avant l'excitation, était de 12 millim., devient, pendant que l'excitation perdure jusqu'à 18 millim. La dernière partie de cette section, prise alors que l'excitation a cessé, montre que la pression onkométrique est devenue de 24 millim., sans que les uretères donnent une seule goutte d'urine.

Dans la dernière partie, nous avons, sans interruption, excité le bout périphérique du vague droit. Cette excitation a duré pendant plusieurs minutes. La pression onkométrique, tombée, au début à 4 mill., se relève pendant que dure toujours l'excitation et va jusqu'à 18 mill., sans que la diurèse se manifeste.

Cette série d'expériences est, pensons-nous, extrêmement intéressante, parce qu'elle permet de comprendre comment CL. BERNARD est arrivé à des constatations qui, à première vue, semblent tout à fait contradictoires de celles que MASIUS a faites ultérieurement. L'excitation du bout périphérique du vague provoque bien, comme MASIUS et CORIN, avec d'autres, l'affirment, un arrêt complet de la sécrétion urinaire. Dans le début, cette excitation a aussi comme effet de provoquer une diminution de volume du rein.

Mais il ressort de nos recherches que cette diminution est, pour la plus grande part, due à l'arrêt du cœur et à la baisse de la pression sanguine. En effet, si l'on continue à exciter le vague, ce n'est plus une diminution, mais souvent une augmentation de volume du rein que l'on observe. Néanmoins la diurèse ne reparaît pas. Il semble donc exister plutôt une vaso-dilatation (que Cl. Bernard a observée) plutôt qu'une vaso-constriction, lorsque les effets immédiats de la baisse de la pression sanguine ont disparu. Même avec une pression sanguine moins élevée qu'avant l'excitation, le volume du rein peut augmenter.

Force nous est donc d'admettre une hypothèse que Corin avait considérée comme hasardeuse : c'est que le vague exerce une action inhibitrice sur la secrétion rénale directement, en dehors de toute action vaso-motrice.

C'est cette influence spéciale, prédominante chez le chien, qui empêche cet animal de réagir, vis à vis de la caféine, par une diurèse abondante, comme le fait le lapin. On sait, d'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Corin, que le vague se comporte d'une façon analogue en ce qui concerne la pression sanguine, chez cet animal : l'action tonique qu'il exerce sur le cœur se traduit, dans les conditions ordinaires, par une hausse de pression sanguine inspiratoire et une baisse expiratoire, à l'inverse de ce qui se passe chez le lapin, ce dernier n'ayant pas de tonus du vague cardiaque.

Comme nous l'avons vu plus haut, cependant il ne faudrait pas croire que cette action inhibito-sécrétoire soit toujours manifeste chez le chien et que, par conséquent, la diurèse caféinique ne puisse jamais s'obtenir chez lui en dehors de la paralysie des vagues. Il en est, vraisemblablement du tonus rénal, inhibito-sécréteur, comme du tonus cardiaque : il peut exister ou faire défaut, ou, plus souvent, sans doute, n'être que très peu développé. Dans ces conditions, le chien réagit alors vis à vis de la caféine comme le lapin lui-même.

Il y a, cependant, à faire cette différence essentielle entre nos résultats et ceux que v. Schroeder a obtenus chez le lapin : c'est que v. Schroeder admet que l'action de la caféine ne se développe bien chez le lapin qu'à la faveur d'une paralysie vaso-motrice, nous pensons avoir démontré que, chez le chien, ce qui empêche le développement de l'action diurétique n'est nullement une constriction vasculaire. Il s'agit d'une action du vague directement sur la sécrétion. Peut-être pourrait-on admettre que cette action est exagérée par la caféine. Ce qui tendrait à faire admettre cette hypothèse c'est que la théobromine, ainsi que nous le démontrerons

plus loin, possède une action diurétique, en dehors de toute paralysie préalable du vague.

En résumé il ressort de nos recherches sur la nature de l'influence du système nerveux sur l'action diurétique de la caféine que :

1° La caféine n'est, le plus souvent, pas diurétique chez le chien. Cependant, elle peut, dans certaines circonstances, en dehors de toute action médicamenteuse, jouir d'une action diurétique chez cet animal (contra v. SCHROEDER et CORIN).

2° Ce qui empêche la caféine d'agir comme diurétique chez le chien est bien, comme CORIN l'a soutenu, l'influence tonique que le vague exerce, normalement et d'une façon continue, sur le rein.

3° Cette action tonique, que la caféine exagère, est essentiellement différente de l'influence inhibitrice que ce nerf exerce sur le cœur, ainsi que le démontre surtout la section de ce nerf au niveau du cardia (contra WALRAVENS).

4° Il n'est pas possible d'admettre, avec CORIN, que cette action suspensive du vague sur la sécrétion urinaire chez le chien est de nature vaso-motrice. Tout semble établir qu'il s'agit d'une action s'exerçant directement sur l'élément sécréteur et que la caféine paraît exagérer.

CHAPITRE TROISIÈME.

La théobromine est-elle diurétique chez le chien?

Nous avons vu, au début de ce travail, que SOBIERANSKY allait, dans sa conception de l'action des diurétiques proprement dits, jusqu'à nier l'existence de médicaments de ce genre pour le chien. Cette opinion reposait, sans doute, à l'époque où elle a été émise, sur le fait, constaté par v. SCHROEDER, que la caféine n'a pas (nous savons maintenant pourquoi) d'effet diurétique chez cet animal.

Nulle part, en effet, v. SCHROEDER n'a dit que la théobromine est sans action chez le chien. A la vérité, peu après le travail de SOBIERANSKY, paraissait, dans les Archives de SCHMIEDEBERG (Bd. 35, S. 449), un travail fait au laboratoire de Strasbourg par ALBANESE et qui affirmait que la méthylxanthine, produit de désassimilation de la caféine et de la théobromine, et moins méthylisée encore que la théobromine, n'a pas d'action diurétique. Il était à prévoir, dès lors, que la théobromine était aussi sans action.

Néanmoins, un an plus tard, un élève de v. SCHROEDER, E. ROST, disait que v. SCHROEDER avait constaté l'action diurétique de la théobromine chez le chien.



Dans nos expériences, nous avons pu confirmer cette affirmation. Nous ne les donnerons pas toutes en détail dans ce chapitre, cependant, parce qu'elles trouveront mieux leur place ultérieurement, lorsque nous étudierons comparativement l'action des corps xanthiques. Nous nous bornerons, pour le moment, à en analyser deux qui sont suffisamment démonstratives.

Expérience du 17 avril 1900. Chien n° 26, poids 4 kil. 800; morphine 10 centigr. chloroforme. Canule dans la carotide; canules dans les uretères. La solution de théobromine utilisée est préparée de la façon suivante : théobromine, 30 centigr.; lessive de soude diluée au 1/10,5 c.c.; eau distillée, 5 c.c. Chaque cent. cube contient donc 1 centigr. de théobromine.

Avant la théobromine, la pression sanguine est de 135 millim.; la diurèse de 2 gouttes seulement en 60 secondes. 10 minutes après l'injection dans la jugulaire de 5 c.c. de la solution, la pression sanguine étant descendue à 110 millim., la diurèse devient 11 gouttes dans le même laps de temps.

Expérience du 18 avril 1900. Chien de 4 kil. 750; morphine 10 centigr. chloroforme. Disposition des canules comme dans l'expérience précédente.

Avant l'injection de théobromine, la pression sanguine est de 14 cent., la diurèse de 5 gouttes en 85 secondes. On injecte ensuite 5 cent. de la solution. Dix minutes plus tard, la pression est de 15 cent., la diurèse est de 16 gouttes en 85 secondes.

Le chloral ne nous a pas semblé avoir d'influence sur la diurèse. Ce résultat était d'ailleurs à prévoir puisque les expériences de v. SCHROEDER chez le lapin ont établi que la théobromine n'exerçait pas la même influence vasoconstrictive que la caféine.

Pour ce qui concerne une influence inhibitrice que le vague pourrait exercer sur la diurèse théobromique, nos expériences nous conduisent à un résultat qui, à certains égards, se rapproche de celui que nous avons obtenu avec la caféine, toutes proportions gardées.

Il arrive, en effet, parfois, moins souvent en tous cas que pour la caféine, que la diurèse ne se produise d'une façon nette que lorsque l'on a sectionné les vagues ou qu'on les a paralysés par l'atropine. Ce résultat, tout exceptionnel qu'il soit, n'offre aucune difficulté d'interprétation. La théobromine, en effet, exerce aussi une influence excitante sur les centres nerveux, bien que cette influence demande pour se produire, des doses bien plus fortes que pour la caféine. Notre impression est précisément que la théobromine produit moins facilement la diurèse quand on l'injecte à trop fortes doses.



Nous n'avons pas jugé nécessaire de rechercher si l'action du vague était due à une action sur le cœur et sur la pression sanguine. Nous n'avons donc pas sectionné, dans les cas où cette action s'est révélée, les vagues au niveau du cardia. Tout faisait prévoir que l'action inhibitrice, comme pour la caféine s'exerce directement sur le rein.

De même, nous avons jugé inutile de soumettre au contrôle de l'onkomètre l'action de la théobromine. Il est absolument certain que la théobromine agit sur l'épithélium rénal. Pour la théobromine la question d'une action inhibitrice est, en quelque sorte, purement accidentelle.

En somme, la théobromine est un diurétique au même titre que la caféine et leurs actions sur les différents organes se superposent pour ainsi dire. Seulement, tandis que l'action de la caféine sur les centres nerveux et spécialement sur les centres inhibiteurs est prédominante au point de masquer l'action diurétique dans la majorité des cas, pour la théobromine cette action est faible et n'arrive que tout à fait exceptionnellement à empêcher la diurèse de se produire.

CHAPITRE QUATRIÈME.

Action comparée des diurétiques sur la diurèse et sur la circulation lymphatique.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travail expérimental étudiant l'influence simultanée des diurétiques xanthiques sur l'écoulement de la lymphe comparée à l'écoulement de l'urine. HEIDENHAIN, dans son mémoire sur les lymphagogues (1) ne s'occupe pas de la caféine ni des corps analogues. En parlant des lymphagogues de la première série (du genre de la peptone, de l'extrait de têtes de sangsue, etc.), il se borne à dire que ces substances, à l'inverse des lymphagogues de la deuxième catégorie (sels métalliques) se bornent à provoquer la sécrétion de la lymphe, mais ne sont pas diurétiques. Il signale même ce fait, déjà connu, que la peptone supprime même complètement la diurèse.

Si nos expériences, en ce qui concerne la peptone, nous permettent d'affirmer que, le plus souvent, elle arrête la diurèse et que dans tous les cas jamais elle ne l'accélère, nous ne sommes pas du même avis que HEIDENHAIN en ce qui concerne certains lymphagogues qu'il range dans la première catégorie. Nous avons ici en vue spécialement l'extrait de têtes de sangsues. Nous avons utilisé ce composé dans les présentes recherches

(1) *Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung.* Arch. f. die gesammte Physiologie. Bd. 49, S. 268.



dans un but que nous indiquerons plus loin. C'est ainsi que l'idée nous est venue l'étudier l'action des diurétiques xanthiques sur la formation de la lymphe.

Disons dès maintenant que ces recherches se heurtent tout d'abord à une difficulté pratique résultant de la facilité avec laquelle le lymphe se coagule dans les canules. Aussi avions nous cru bien faire, au début, sachant combien la peptone entrave la diurèse, d'utiliser des chiens dont nous avions préalablement rendu le sang incoagulable par une injection intraveineuse d'extrait de têtes de sangsue. Mais la diurèse devient, sous cette seule influence, tellement considérable qu'une étude comparative de l'action de la caféine ou de la théobromine sur la diurèse et le courant lymphatique devient pratiquement impossible.

Aussi avons nous dû nous contenter de faire cette étude chez des animaux non préparés par l'injection de cet extrait. Nous nous sommes bornés à prendre, pour recueillir la lymphe, les précautions que Heidenhain indique dans son travail, c'est à dire à n'utiliser qu'une canule en verre rigoureusement propre, à l'exclusion de tout tube en caoutchouc. Dans ces conditions la lymphe se coagule rarement dans le trajet du tube et on peut étudier son écoulement pendant tout le temps d'une expérience sans avoir à déboucher la canule.

Expérience du 19 janvier 1900. Chien nº 28; poids 4 kil. 700; morphine 15 centigr.; chloroforme. Canule dans la carotide; id. dans la jugulaire après ligature des veines collatérales; canules dans les urétères; inscription électrique des gouttes d'urine; inscription au tambour des gouttes de lymphe.

Avant l'administration du diurétique, qui, dans ce cas, a été la théobromine, le nombre de gouttes de lymphe est de 6 en 53 secondes, le nombre de gouttes d'urine étant de 3 dans le même laps de temps. La pression sanguine est de 11 centim. de mercure.

Après l'administration intraveineuse de 5 centigr. de théobromine, l'écoulement de la lymphe devient 3 gouttes et celui de l'urine 6 gouttes en 53 secondes, la pression sanguine ayant subi une légère ascension (2 centim.).

En somme, il paraît résulter de nos recherches que la caféine et la théobromine ne sont pas les lymphagogues, mais des diurétiques absolument purs, à l'inverse des sels métalliques, qui sont eux à la fois des diurétiques et des lymphagogues.

Il semble même ressortir de nos expériences que les diurétiques xanthiques ne provoquent une excrétion d'urine plus considérable qu'en



diminuant la quantité de lymphe qui s'écoule du canal thoracique. La question est de savoir si l'urine est augmentée parce que la lymphe est diminuée ou si, inversement, la lymphe est diminuée parce que l'urine est augmentée.

Cette distinction n'est pas aussi spécieuse qu'elle le paraît à première vue. Il n'est pas indifférent de savoir quel est le facteur déterminant le phénomène que nous signalons. Si la diminution de l'écoulement de la lymphe était la cause de la diurèse, on ne concevrait guère cette dernière que comme étant le résultat soit de l'hydrémie, soit de l'augmentation de tension intra-vasculaire que devrait produire la rétention des matériaux de la lymphe. Mais l'hydrémie, tous les auteurs sont d'accord à ce sujet, ne peut, comme telle, entraîner de diurèse. Quant à l'augmentation de pression sanguine, si, dans l'expérience que nous rapportons dans ce chapitre, elle semble exister, elle est, en tous cas, peu considérable et elle fait défaut le plus souvent quand on administre un diurétique tel que la théobromine.

Resterait encore comme hypothèse à faire valoir, en faveur d'une rétention de la lymphe comme cause de la diurèse, la possibilité que les matériaux non évacués par les voies lymphatiques, agissent comme stimulants directs de l'épithélium rénal. Mais cette supposition se heurte à ce fait que ces matériaux, qu'ils soient ou non repris par la lymphe, doivent revenir fatalement au rein par la circulation sanguine. Ce serait, par conséquent accumuler hypothèse sur hypothèse que d'interpréter ainsi l'action diurétique de la caféine et de la théobromine.

Il semble donc rationnel, en dernière analyse, d'admettre que les corps que nous étudions provoquent directement une augmentation de la diurèse et que cette augmentation des liquides excrétés se balance par un afflux de lymphe moins considérable. Le fait important qui ressort de ces expériences est que les corps xanthiques sont des diurétiques absolument purs, n'agissant pas, comme les sels métalliques, à la fois sur la diurèse et sur le courant lymphatique.

CHAPITRE CINQUIÈME.

Influence du degré de solubilité sur l'action diurétique des différents corps de la série de xanthine.

VAN AUBEL, dans son travail sur « le traitement des hydropisies chez les cardiaques par les diurétiques » (loco citato), affirme que les diurétiques xanthiques sont d'autant plus actifs qu'ils sont moins solubles dans l'eau. Pour lui, et cette idée a été reprise par CORIN, élève de VAN AUBEL, les

diurétiques de cette série agissent parce que, arrivés au niveau de l'épithélium rénal et rencontrant là un milieu acide, ils se précipitent d'autant plus facilement qu'ils ne sont guère solubles qu'en milieu alcalin, exception faite pour la caféine qui est soluble dans 80 parties d'eau. C'est donc en tant que corps précipités ou voisins de leur point de précipitation que les corps xanthiques irriteraient le parenchyme rénal et provoqueraient la diurèse. Il en résulterait ce corollaire formellement exprimé par ces deux auteurs, que les corps xanthiques sont d'autant plus actifs qu'ils sont moins chargés de groupes méthyles, c'est-à-dire moins solubles. On pourrait donc dire que la caféine ou triméthylxanthine est moins active que la théobromine ou diméthylxanthine, que celle-ci, à son tour, serait moins active que la monométhylxanthine qui le céderait elle-même, à la xanthine proprement dite.

Malheureusement cette théorie, à première vue fort séduisante, ne semble guère s'appuyer que sur la constatation du peu d'efficacité de la théobromine donnée en solution fortement alcaline, quand on la compare à celle de la théobromine donnée en solution aussi peu alcaline que possible. Nous ne pensons pas, en effet, que l'on puisse tirer cette déduction de l'étude comparée des résultats obtenus par v. SCHROEDER (1), et par ALBANESE (2) qui a étudié l'action diurétique de la monométhylxanthine au laboratoire de SCHMIEDEBERG. Il ressort, au contraire, des expériences de ces auteurs, que les doses avec lesquelles on obtient un effet diurétique sont sensiblement les mêmes, chez le lapin, pour la caféine, la théobromine (étudiées par v. SCHROEDER) et la méthylxanthine.

A la vérité, v. SCHROEDER dit, dans son travail (p. 105), que les effets diurétiques de la théobromine sont considérablement plus forts (beträchtlich grösser) que ceux de la caféine; mais cette affirmation est en contradiction formelle avec les protocoles d'expériences qu'il rapporte. Nous voyons, en effet, que la caféine, administrée en même temps que la paraldéhyde, donne, chez le lapin, un effet diurétique allant de 4,45 à 7,23 °/o du poids du corps, soit, comme moyenne de 4 expériences, 5,64 °/o du poids du corps. Pour la théobromine, au contraire, l'effet diurétique a varié de 4,80 à 10,02 °/o du poids du corps, soit, comme moyenne de 4 expériences, 7,26 °/o du poids du corps. Il est bon d'ajouter que les doses de caféine injectées ont été de 50 centigr. pour chaque animal, alors que

(1) *Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen.* Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 85.

(2) *Ueber d. Verhalt. des Coffeins u. d. Theobromins im Organismus.* Ibid. Bd. 35, S. 449.



les doses de théobromine ont été de 1 gr. Si, comme tout le fait prévoir, l'action diurétique de ces corps est due au groupe xanthique qu'ils renferment, les animaux en expérience auraient donc reçu, avec la caféine, au moins deux fois moins de xanthine qu'avec la théobromine.

La vérité c'est que les doses de caféine que l'on peut, sans danger, administrer à un animal, sont moins fortes que celles de théobromine, en raison de l'action excitante de la caféine sur le système nerveux. La vérité aussi, comme celà ressort des expériences de v. SCHROEDER, c'est que la théobromine, étant moins soluble que la caféine, son élimination est moins rapide et son action plus prolongée.

Pour ce qui concerne la monométhylxanthine, les seules recherches que nous possédions sur son action diurétique chez le lapin, se trouvent dans le travail d'Albanese (l. c.). L'animal sur lequel il a opéré a reçu, en tout, 1 gr. 60 de méthylxanthine et sa diurèse a augmenté au moins de dix fois ce qu'elle était (51 gr. 7 au lieu de 5,75 que l'on aurait dû avoir sans méthylxanthine). Nous ne tenons pas compte de la grande quantité d'eau que l'auteur a dû utiliser pour dissoudre la méthylxanthine (en tout 20 c.c.). Or, si l'on s'en rapporte aux expériences de v. SCHROEDER(1) sur la caféine, on constate que, dans 7 expériences ayant porté sur 7 lapins différents, l'augmentation moyenne de la diurèse a été de 13,25 (c. à d. qu'elle est devenue 13,25 fois plus forte qu'auparavant), alors que l'on a injecté, en moyenne, 7 centigr. de caféine à chaque animal. Il y a donc eu, dans la circulation de ces derniers, au moins 20 fois moins de xanthine que chez le lapin d'Albanese.

Nous pensons en avoir assez dit pour que l'on puisse affirmer l'absence de la relation, avancée par VAN AUBEL, entre la méthylisation ou l'insolubilité des composés xanthiques et leur activité diurétique.

Il y avait, cependant, dans l'hypothèse de ce dernier, un fait curieux, qui lui a servi de base : c'est que la théobromine agit d'autant mieux comme diurétique qu'elle est donnée en solution moins alcaline. VAN AUBEL fonde cette affirmation sur ce fait que, ayant donné de la théobromine avec de l'acétate de potassium à un lapin, il n'observa pas d'action diurétique et constata que l'urine était fortement alcaline. Il en résulterait, tout au moins pour un diurétique xanthique donné, qu'il agit d'autant mieux sur le parenchyme rénal qu'il y arrive dans un état plus voisin de la précipitation.

---

(1) *Ueber die Wirkung des Coffeins als Diureticum.* Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 22, S. 39.

Nous avons cherché à contrôler la réalité de ce fait en ce qui concerne la théobromine. Pour celà nous avons injecté à des chiens des solutions de théobromine plus ou moins alcalines et nous avons noté l'activité de la diurèse après chaque injection. En réalité, l'observation se heurte ici à une difficulté expérimentale assez grande : c'est que l'on ne peut guère faire d'expériences comparatives sur des animaux différents. Il est essentiel, au contraire, que les deux séries, que suppose au moins toute recherche contradictoire, soient faites, non seulement chez le même animal, mais aussi à des intervalles assez rapprochés pour que l'animal ne se trouve pas dans des conditions trop différentes lors des deux expériences. Or, si l'on commence par l'injection de théobromine alcaline, qui pourra dire quand le sang s'est suffisamment débarrassé de son excès d'alcali pour que la théobromine moins alcaline s'y trouve dans les conditions favorables qu'exige la théorie? D'autre part, si l'on observe, lors de l'injection de théobromine moins alcaline une diurèse plus abondante, pourra-t-on affirmer qu'elle ne provient pas de l'addition des effets des deux injections de théobromine? Pour toutes ces raisons, nous avons cru devoir administrer, en premier lieu, la théobromine moins alcaline.

Nous avons utilisé deux solutions composées de la façon suivante : La première (solution A) contenait 40 centigr. de théobromine dissous dans 12 c.c. de lessive de soude diluée au 1/10; la seconde (solution B) contenait 40 centigr. de théobromine, 6 c.c. de la même lessive et 6 c.c. d'eau distillée; elle était donc 2 fois moins alcaline que la solution A.

Les résultats que nous avons obtenus par l'injection de ces solutions ne sont pas assez concluants pour que l'on puisse se décider en faveur de la théorie de Van Aubel. Parfois, il est vrai, nous avons constaté que la diurèse devenait, avec la théobromine acide plus du double de ce qu'elle devenait ultérieurement avec la théobromine alcaline. Mais nous avons tout aussi souvent constaté l'inverse. Parfois aussi, il nous a semblé que la théobromine alcaline, au lieu d'activer la diurèse, la ralentissait plutôt; mais en somme, les résultats sont trop contradictoires pour que l'on puisse en tirer une conclusion ferme.

Corin, qui a repris la théorie de Van Aubel, et a essayé de l'amplifier, se demande si l'on ne peut étendre cette théorie à d'autres diurétiques. « On ne peut nier, dit-il, que, si les diurétiques xanthiques irritent le rein » parce qu'ils arrivent voisins de leur précipitation à son niveau à la faveur » de la réaction acide de l'urine, d'autres diurétiques pourraient arriver » dans le même état à la faveur d'une réaction alcaline et stimuler le rein » pour le même motif, parce qu'ils seraient voisins de leur limite de

» solubilité... Cette hypothèse permettrait d'expliquer, par surabondance, » l'action diurétique des sels alcalins autrement encore que par leurs » propriétés osmotiques. N'est-il pas possible, qu'en alcalinisant l'urine, ces » sels rapprochent les composés calciques de leur point de précipitation et » exercent ainsi, indirectement, sur l'épithélium, la même action excitante » que les composés xanthiques? N'est-ce pas, peut être, à ce fait que, » dans l'empoisonnement par les mercuriaux, on doit de rencontrer dans les » reins des infarctus, signes palpables d'une précipitation des sels calciques » n'est ce pas à ce fait, ou plutôt à la cause de ce fait qu'il faut rapporter » la raison d'être des effets diurétiques du calomel? »

Bien que nos recherches touchant les composés xanthiques nous eussent peu encouragés à nous engager dans ce que CORIN appelle, lui-même, une « mer d'hypothèses », nous nous sommes demandé si certains corps, dont on pourrait espérer la précipitation au niveau des canalicules rénaux ne donneraient pas le résultat attendu par cet auteur.

Nous nous sommes, pour cela, adressé au protargol. Ce composé d'argent jouit de la propriété de ne pas précipiter par les chlorures, par l'albumine, par les phosphates. Seul, in vitro, l'acide urique amène sa précipitation sous forme d'urate d'argent. Nous savons maintenant que cette précipitation s'accomplira, dans l'économie, au niveau de l'épithélium des canalicules contournés.

Nous avons donc injecté dans la jugulaire de chiens, préparés comme d'habitude, des quantités variables de protargol dissous dans l'eau (de 2 à 8 centigr.) Jamais nous n'avons, chez ces animaux, observé d'effet diurétique un peu notable.

En somme, les hypothèses, imaginées par VAN AUBEL et CORIN pour expliquer l'action des diurétiques xanthiques ou autres, restent des hypothèses, ingénieuses peut-être, mais jusqu'à présent dépourvues de bases expérimentales solides.

CHAPITRE SIXIÈME.

Influence des corps xanthiques sur la composition chimique des urines.

Nous avons vu que SOBIERANSKY considère les corps de la série xanthique comme des paralysants de l'activité résorbante de l'épithélium des canalicules contournés et nous avons, dès le début, objecté certains faits à cette manière de voir.

Un argument auquel SOBIERANSKY n'a pas répondu, c'est que v. SCHROEDER, étudiant la composition de l'urine excrétée après l'admi-

nistration de la caféine et de la théobromine, trouve que, non seulement la quantité d'eau est augmentée, mais aussi la quantité d'azote. Si réellement l'augmentation de la diurèse est dûe à la seule paralysie de l'activité résorbante, on ne comprend pas que la valeur absolue, totale de l'azote éliminé augmente, puisque la quantité totale d'urine filtrée dans le glomérule n'a pas augmenté.

Néanmoins, on pouvait, à la rigueur, objecter aux analyses de v. SCHROEDER d'avoir porté sur l'azote total, c'est-à-dire sur un élément qui pouvait augmenter par le seul fait de l'introduction, dans la circulation, d'un corps azoté lui-même. Pour éviter cette objection, qui ne tient guère, d'ailleurs, en présence de l'énorme augmentation de l'azote total, nous avons dans la série d'expériences que nous allons rapporter, éliminé cette cause d'erreur en dosant la plupart des éléments urinaires et spécialement l'urée comme telle.

Les analyses ont été faites par les procédés en usage dans les laboratoires et que nous allons brièvement rappeler. L'azote total était dosé par la méthode de KJELDAHL; l'urée était dosée, à l'aide de l'apparail de DUPRÉ, après précipitation des autres corps azotés, et spécialement des corps xanthiques, par l'acide phosphotungstique. Les chlorures étaient évalués par le titrage direct au nitrate d'argent, avec le chromate potassique comme indicateur. Pour les phosphates, nous nous servions du nitrate d'urane avec le ferro-cyanure comme indicateur. Dans certaines expériences nous avons cependant dû, forcément, en raison des petites quantités d'urine dont nous disposions, nous tenir à l'analyse d'un seul élément. Nous avons alors, de préférence, dosé l'azote total. Tels quels, néanmoins, ces résultats, par leur ensemble, constituent un argument de plus en faveur de la théorie de BOWMANN-HEIDENHAIN.

Dans certains cas aussi nous avons recherché l'abaissement du point de congélation de l'urine avant et après l'action du diurétique. Cette donnée, combinée à celle de la densité de l'urine, nous permettait de nous faire une idée du poids moléculaire moyen des substances passant par le filtre rénal. Mais, tout arbitraire que pût paraître cette donnée ainsi obtenue, le poids moléculaire moyen nous permettait de nous faire une idée des proportions existant entre les nombres des molécules passant par les reins dans deux périodes de temps égales, si nous combinions les valeurs fournies par la recherche du poids moléculaire moyen, la densité de l'urine et la quantité d'urine éliminée pendant ces périodes.

Ce point mérite une explication : Supposons que nous ayons recueilli, de 10 heures à 11, 90 c.c. d'urine pesant 1021, et que le point de

congélation de cette urine soit —1°81 ; que, de 11 à 12, nous ayons obtenu 56 c.c. d'urine pesant 1028 et dont le point de congélation soit —2°04.

Nous pouvons dire, pour simplifier les idées, que nous avons introduit, pour la première urine, 21 gr. d'une substance solide, que nous supposons être un corps chimiquement défini, dans 1000 gr. d'eau distillée. Pour la seconde, nous aurions introduit, dans la même quantité d'eau, 28 gr. de substance solide.

En appliquant les formules qui permettent, sur ces données, de fixer le poids moléculaire, nous obtenons :

Pour la première : $\frac{1890 \times 21}{1000 \times 1,81} = 21,9$, poids moléculaire moyen.

Pour la seconde : $\frac{1890 \times 28}{1000 \times 2,04} = 25,9$ poids moléculaire moyen.

La quantité de molécules qui aura passé par le rein, pendant ces deux périodes sera proportionnelle au quotient que procure la division du poids de substances sèches contenues dans 1000 c.c. d'urine (les deux derniers chiffres de la densité) par le poids moléculaire moyen, si nous multiplions ce quotient par la quantité absolue d'urine donnée en 1 heure.

Pour la première urine, la quantité de molécules ayant passé par le rein en une heure sera représentée par :

$(21 : 21,9) \times 90 = 86,30$, si, pour la seconde, il est représenté par : $(28 : 25,9) \times 56 = 60,53$.

Nous exprimerons ce rapport en disant que, lorsque, pendant la première heure, il passe 8630 molécules solides par le rein, dans le même laps de temps, il passe, pendant la seconde heure, 6053 molécules.

Ces données n'ont évidemment qu'une valeur moyenne toute relative; mais elles nous permettent de pénétrer d'une façon plus intime dans la nature des phénomènes que provoquent les diurétiques. Pour rendre cette étude plus fructueuse, nous avons associé, aux recherches sur les diurétiques xanthiques, des recherches sur les diurétiques salins, au moins en ce qui concerne le présent chapitre.

La première question qui se posait, dans cette étude comparative, était de savoir si, comme v. SCHROEDER l'a démontré pour la caféine, la théobromine et les diurétiques salins augmentent la quantité du résidu sec des urines, en d'autres termes, si ces médicaments se bornent à augmenter la quantité d'eau qui, normalement, se trouve dans les urines. Cette question peut se résoudre avec la plus grande facilité, puisqu'il suffit d'évaporer au bain marie, une quantité donnée de l'urine recueillie avant et après l'administration des diurétiques pour savoir le pourcentage du résidu sec et par conséquent sa valeur dans un temps donné.

Le problème étant ainsi posé, on peut répondre que, pour ce qui concerne les diurétiques salins et les diurétiques xantiques, le résidu sec total augmente sous l'influence de ces substances.

Ainsi, chez un chien de 14 kgr. anesthésié et auquel on vient d'administrer 20 centigr. de théobromine (solution alcaline), on constate que la diurèse qui était de 18 c.c. pendant la demi heure précédente, devient, pendant la demi heure suivante, 25 c.c. Mais le résidu fixe qui était primitivement de 0,756, (0,021 gr. pour 5 c.c.), devient 1,050 gr. (0,210 pour 5 c.c.).

Mais les résultats sont plus instructifs si les recherches portent sur un laps de temps et des quantités de médicaments plus considérables, et si, au lieu de s'adresser à des animaux, on s'adresse à l'homme.

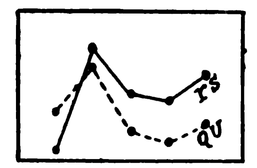


Fig. 3. — Diagramme montrant la marche de la diurèse et du résidu sec de l'urine après administration de 2 gr. de théobromine par os. Le médicament a été pris à jeûn, à 1 heure.

Chez un adulte de 35 ans, pesant 78 kgr. et qui a pris au début du diagramme, 2 gr. de théobromine, le résidu sec total subit exactement les mêmes variations que la quantité d'urine. Il en fut de même chez deux hommes de 24 ans, à jeûn depuis la veille, comme l'était, d'ailleurs, le précédent, et qui, au début de l'expérience, ont absorbé 3 gr. de nitrate de potassium.

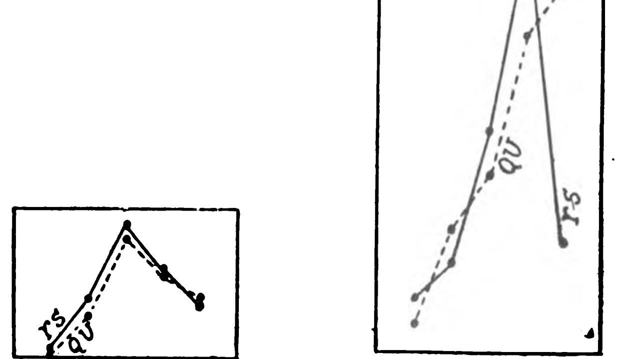


Fig. 4. — Marche de la diurèse et du résidu fixe après KNO_3.

Ces diagrammes, à eux seuls, ne donneraient cependant qu'une idée assez inexacte des phénomènes. Ils permettraient, en effet, spécialement les deux derniers de croire que l'urine ne subit pas de dilution sous l'influence des diurétiques. Or tous les diurétiques provoquent une dilution de l'urine, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'étude du point de congélation.

Ainsi, un chien, auquel nous avons injecté de la théobromine dans la jugulaire, voit le point de congélation se relever de 0°21, puis, au maximum de la diurèse, de 0°45.

Chez un autre, sous l'influence de la caféine et de la section des vagues au cou, le point de congélation se relève de 0°91. Chez un autre encore, il se relève de 0°14, sous l'influence de la théobromine.

Chez l'homme de 35 ans, cité plus haut, le point de congélation s'est relevé de 0°12, sous l'influence de 2 gr. de théobromine. Chez le premier des deux sujets de 24 ans, ce point s'est relevé de 0°32 et même de 0°58, après l'administration de 3 gr. de potassium.

Le relèvement le plus fort a été obtenu pour le second sujet de cette même figure, sous l'influence de ce même médicament. Le point de congélation remonte de 0°69 et même de 0°81 et de 1°08.

Il semblerait donc, jusqu'à présent, que les résultats de l'action des diurétiques salins soit rigoureusement comparable à celui de l'action des diurétiques xanthiques.

Mais, déjà dans la composition centésimale des urines obtenues dans les deux cas, nous trouvons les motifs de douter de cette similitude d'action.

La proportion d'urée ne subit, en effet, guère de modification dans la diurèse xanthique, tandis qu'elle baisse d'une façon considérable dans la diurèse saline. La proportion des chlorures, dans le premier cas, diminue plus que l'urée, tandis que, dans le second, elle diminue peu ou point, quelquefois même a une tendance nette à l'augmentation. Pour les phosphates, ils semblent suivre d'assez près la marche de l'urée dans les deux cas, c'est-à-dire que pour les diurétiques xanthiques ils diminuent peu ou point ou même augmentent, tandis que, pour les diurétiques salins, ils diminuent d'une façon nette. (Voir fig. 5.)

Une autre différence dans la façon d'agir des deux espèces de diurétiques, aussi importante selon nous, consiste dans les variations du poids moléculaire moyen, établi d'après la méthode que nous avons indiquée.

Les résultats de ces comparaisons se trouvent consignés dans les diagrammes de la figure 5. Pour le numéro 3 seul, nous n'avons pu recueillir assez de données pour établir le poids moléculaire moyen.

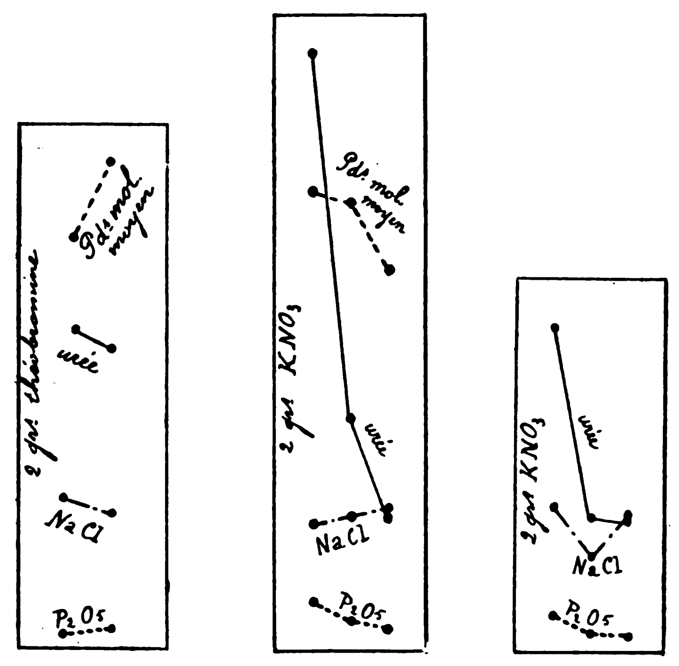


Fig. 5. — Diagrammes montrant la marche du poids moléculaire et du pourcentage des matières solides.

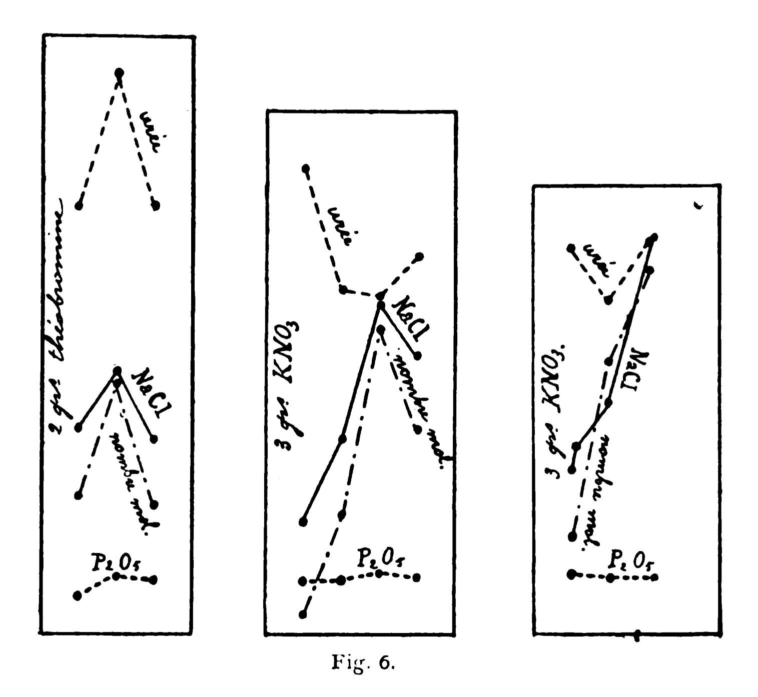


Fig. 6.

Il résulte, en tout cas, de cette étude comparée que les diurétiques xanthiques agiraient surtout sur l'élimination de molécules lourdes et cela ressortirait plus manifestement encore si nous avions pu, dans le tableau précédent, déjà trop surchargé, donner la marche de l'élimination de l'azote total en même temps que celle de l'azote uréique.

Mais les données les plus intéressantes et les plus importantes nous sont fournies par l'étude d'une part de la valeur absolue, totale des diverses substances éliminées sous l'influence des diurétiques, d'autre part des variations dans le nombre des molécules éliminées dans un temps donné. Les résultats de ces comparaisons sont consignés dans les diagrammes de la figure 6.

Il en ressort que tous les diurétiques agissent bien en augmentant, non seulement la quantité d'eau, mais aussi la quantité des molécules éliminées dans un temps donné; mais, tandis que cette augmentation du nombre des molécules pour les diurétiques salins, porte quasi exclusivement sur les chlorures et que les molécules d'urée sont nettement, considérablement diminuées, il en est tout autrement pour les diurétiques xanthiques. Ceux-ci augmentent le nombre, non seulement des molécules de chlorures, mais aussi celui des molécules d'urée. La marche des phosphates n'est pas nettement influencée. Mais, sous ce rapport, nos experiences ne peuvent avoir la prétention d'être absolument concluantes, les quantités sur lesquelles nous avons souvent opéré étant trop petites pour que le dosage fût d'une précision mathématique.

C'est cette considération qui nous empêche aussi de tenir compte des expériences que nous avons faites chez les animaux. Elles portaient sur des espaces de temps trop restreints pour que nous puissions recueillir les quantités nécessaires aux multiples analyses et recherches que nécessite chaque échantillon d'urine.

Néanmoins, malgré le petit nombre d'expériences que nous relatons ici, nous croyons qu'il s'en dégage, d'une façon en quelque sorte formelle, des renseignements précieux au point de vue de l'action des divers diurétiques sur le parenchyme rénal.

Tout d'abord, les diurétiques xanthiques, comme les diurétiques salins, augmentent non seulement la quantité d'urine, mais aussi le poids du résidu sec, total de l'urine éliminée en un temps donné. En d'autres termes, les diurétiques de ces deux séries ne se bornent pas à augmenter la quantité d'eau éliminée : ils augmentent aussi, dans les proportions plus ou moins considérables, la quantité de substances sèches excrétées. Ce fait avait déjà été signalé par v. SCHROEDER pour la caféine.

Cette augmentation du résidu sec porte sur tous les éléments que nous avons analysés de l'urine, exception faite, peut-être, pour les phosphates, bien que nos analyses ne soient pas assez concluantes sous ce rapport.

En ce qui concerne l'azote urinaire, on peut affirmer que cette augmentation ne provient pas seulement, pour les diurétiques xanthiques, de leur introduction dans le torrent circulatoire, puisque l'azote uréique est également augmenté. (Les diurétiques salins diminuent, d'ailleurs la quantité totale d'urée et d'azote total excrété.)

Toutefois, l'augmentation du résidu sec total est moindre que l'augmentation de l'eau excrétée, en sorte que le pourcentage des matières solides de l'urine diminue sous l'influence de tous les diurétiques. Néanmoins cette diminution n'est jamais assez grande pour que l'on puisse admettre que l'action de ces médicaments se porte exclusivement, comme Dreser (l. c. p. 318) semble le faire, sur l'appareil sécréteur d'eau (wassersecernirender Apparat) des reins. S'il en était ainsi, en effet, on ne devrait pas avoir d'augmentation du résidu sec tolal.

Il est donc certain qu'en même temps que de l'eau est secrétée en surcroit, il y a plus de secrétion des matériaux solides. Il faut donc croire qu'il s'agit ici de l'exagération d'une fonction glandulaire, sécrétoire proprement dite et non pas d'une simple augmentation de filtration.

Même dans l'hypothèse de Dreser d'ailleurs, il ne s'agit pas d'une augmentation de la filtration, Dreser faisant justement remarquer que cette augmentation est incompatible avec l'énorme travail que suppose l'élévation du point de congélation de l'urine, au dessus du point de congélation du sang lui-même.

Sur quels éléments du parenchyme rénal agissent les divers médicaments que nous avons étudiés? Si même ils agissent sur les mêmes éléments, il faut croire qu'ils le font de façon fort dissemblable. En effet, tandis que les diurétiques xanthiques augmentent le poids moléculaire moyen des substances solides éliminées, les diurétiques salins diminuent ce poids moyen de façon notable. Il y a donc de sérieuses raisons à croire que les diurétiques xanthiques poussent surtout à l'élimination des molécules lourdes, organiques (peut-être aussi des phosphates dont la molécule est fort lourde). Au contraire, les diurétiques salins pousseraient surtout à l'élimination des molécules légères, ainsi que le démontre l'abaissement du poids moléculaire moyen des substances solides sous leur influence.

Bien que la molécule d'urée soit à peu près équivalente, en poids, à celle du chlorure sodique (60 au lieu de 59), il y a lieu, dans cette manière



de considérer les faits, de la ranger dans les molécules lourdes, ainsi que nous allons le démontrer.

L'augmentation du poids des substances sèches, à elle seule, suffirait, abstraction faite des méthodes de calcul que nous avons mises en usage, à démontrer que le nombre des molécules sèches éliminées augmente sous l'influence des diurétiques, quels qu'ils soient.

Mais, ce qui différencie nettement les deux espèces de diurétiques, c'est que les diurétiques xanthiques augmentent à la fois le nombre total des molécules d'urée et celui des molécules de chlorures éliminées, tandis que les diurétiques salins augmentent bien les molécules de chlorures, mais diminuent de façon nette le nombre des molécules d'urée. Pour les raisons développées plus haut, parce que aussi le poids de l'azote total, éliminé sous l'influence des corps xanthiques, suit une marche ascendante parallèle à celle de l'urée, il faut admettre que les corps azotés plus complexes que l'urée, à molécules plus lourdes par conséquent, sont assimilables à cette dernière.

Cette différence d'action des deux espèces de diurétiques tient-elle, comme on est en droit de le supposer, à ce qu'ils agissent sur des points différents du parenchyme rénal, ou bien à ce qu'ils agissent de façon différente sur les mêmes points?

Nous croyons avoir démontré, dans le premier chapitre que l'élimination de l'acide urique, tout au moins, se faisait, en majeure partie, par l'épithélium des canalicules contournés, et il y a des raisons d'analogie de croire qu'il en est de même pour l'urée. Il y a donc lieu d'admettre que les corps xanthiques, qui favorisent l'élimination des substances azotées, agissent comme excitants de cet épithélium. Pour les diurétiques salins, au contraire, on peut supposer qu'ils agissent, en partie en raison de leur forte tension osmotique, comme excitants de la fonction glomérulaire.

Si l'on admet cette manière de voir, on comprend, en effet, que l'urée (et, en général, les corps azotés) soient augmentés par les corps xanthiques et diminués sous l'influence des diurétiques salins, (au moins au début de leur action).

Les corps xanthiques, en effet, en irritant l'épithélium canaliculaire, provoquent une sécrétion plus abondante d'eau, d'urée, de corps azotés et probablement aussi de sels. Ultérieurement, le sang étant devenu plus pauvre en urée et aussi en substances salines, il s'élimine moins de ces deux espèces de corps, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'inspection du diagramme montrant l'élimination totale sous l'influence de la théobromine (fig. 6).

Les corps salins, au contraire, agissant au niveau du glomérule, qui, normalement, élimine très peu d'acide urique, excitent une diurèse aqueuse et saline qui enrichit le sang en acide urique (et aussi en urée). Il en résulte que, peu après, tandis que l'urine élimine moins de sels, elle élimine une quantité plus considérable de substances azotées.

Il y a, par conséquent, dans cette action des différents diurétiques, une espèce de balancement qui permet à l'organisme, bien que soumis à des influences au début essentiellement différentes, de conserver, en définitive, la même teneur en substances azotées et salines urinaires (harnfähige Substanzen des Allemands).

Conclusions générales.

Les faits que nous pensons avoir établis ou confirmés dans ce travail sont les suivants :

1° L'acide urique, et probablement aussi l'urée, sont, en majeure partie, sinon exclusivement, sécrétés par l'épithélium des canalicules contournés et de la branche ascendante de l'anse de Henle.

2° La caféine peut, dans certaines conditions, agir comme diurétique chez le chien. Son inactivité habituelle, chez cet animal, tient à l'action inhibitrice que le nerf vague exerce sur la sécrétion rénale et que la caféine exagère.

3° L'excitation du nerf vague, au cou, ou bien au cardia, suspend la sécrétion rénale, non pas, comme Walravens le prétend, par l'arrêt du cœur, non pas comme Masius le suppose et comme Corin parait disposé à l'admettre, par l'effet d'une vaso-constriction, mais bien par une action directe exercée sur les éléments sécréteurs du rein.

4° La théobromine jouit de propriétés diurétiques chez le chien.

5° Les diurétiques xanthiques, à la différence des diurétiques salins qui excitent à la fois et la diurèse et la sécrétion de la lymphe, ne jouissent d'aucune propriété lymphagogue.

6° Il ne paraît pas exister de rapport entre le degré de solubilité, l'état de dissolution, et l'activité diurétique des corps xanthiques, contrairement à ce qu'on pensé Van Aubel et Corin.

7° Les diurétiques xanthiques sont des excitants directs du parenchyme rénal. A la différence des diurétiques salins, qui paraissent surtout provoquer, en même temps qu'une élimination d'eau, une élimination de sels et spécialement de chlorures, ils semblent surtout favoriser l'élimination des substances azotées et spécialement de l'urée et l'acide urique. Il en résulte, ces corps étant sécrétés principalement par l'épithélium des canalicules, que les diurétiques xanthiques agissent avant tout sur cet épithélium.

AUS DER CHEMISCHEN ABTHEILUNG DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTS IN BERLIN.

Ueber einige Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physiologischer Wirkung, Schicksal im Thierkörper (1)

VON

Dr MED. HERM. HILDEBRANDT.

Vor Kurzem habe ich über pharmakologische Untersuchungen an einem Condensationsprodukt aus *Piperidin, Thymol, Formaldehyd* berichtet (2). Die Base zeigte die charakteristischen Wirkungen des Piperidins und wird durch den Harn in der Form einer leicht kristallisierenden Glykuronsäure-Verbindung ausgeschieden. Es erschien im Harn der Versuchsthiere (Kaninchen) etwa die Hälfte des eingeführten Materials als gepaarte Verbindung wieder, während ich bezüglich des Verbleibs des anderen Teiles zu keiner sicheren Entscheidung gelangte. Insbesondere war der Uebergang in eine — für Thymol bereits bekannte — Aetherschwefelsäureverbindung nicht nachweisbar.

Durch Zufuhr von *Glykogenbildnern* konnte ich die Giftwirkung der Base herabsetzen, offenbar weil dadurch die Bildung der Glykuronsäure begünstigt wird, durch deren Anlagerung die Base entgiftet wird.

Neue Versuche zielten darauf ab, zu untersuchen, ob die Fähigkeit des Organismus, sich des anderen Teiles der Base zu entledigen, beeinflusst werden könne. Es war in erster Linie an Oxydationsprocesse zu denken,

(1) Vorgetragen in der Berliner physiologischen Gesellschaft, am 26, IV, 1901.

(2) *Verhandlungen des XVIII Congr. f. innere Medicin.* Archiv. für experimentelle Pathol. und Pharm., Bd. 44.



mit Hilfe deren jener Teil unschädlich gemacht werde. Um dieser Frage näher zu treten, schien mir ein Weg aussichtsvoll, der kürzlich in einer Arbeit aus dem Laboratorium von JACOBJ(1) in Göttingen, mit Erfolg bei *Strychnin* eingeschlagen wurde. In Versuchen an weissen Mäusen, Meerschweinchen, Zwerghühnern wurde festgestellt, dass die Giftwirkung des Strychnins in einer Sauerstoff-Atmosphäre geringer ist. Offenbar handelt es sich hierbei um eine gesteigerte Oxydation des einverleibten Giftes. Nun gehört Strychnin zu der Klasse von Giften, bei der Paarungsprocesse, wie etwa mit Glykuronsäure, keine Rolle spielen. Die Untersuchung des Einflusses der gesteigerten O-Zufuhr auf die Giftwirkung eines einer Paarung fähigen Körpers konnte von doppeltem Interesse sein : es konnte infolge gesteigerter Oxydation die Giftwirkung geringer sein, ferner aber konnte infolge der gesteigerten Oxydation der Paarungsvorgang behindert werden.

Ich habe die Versuchsanordnung derart getroffen, dass aus dem Sauerstoffbehälter der O direkt durch eine Bohrung im Tische unter eine oben verschliessbare, geräumige Glasglocke strömte, unter der ein mittelgrosses Kaninchen (ca 2 Ko) leidlich Platz hatte. Sofort nach der Eingabe der Base (in Emulsion mit gummi arabicum) wurde das Thier in die O-Atmosphäre gesetzt, und ständig ein Sauerstoffstrom durch den Raum geleitet. Die für ein Thier von ca 2000 gr. eben und sicher tötliche Dosis der Base betrug 1 gr.; indem ich auf die unten folgenden Protokolle verweise, erwähne ich, dass irgend ein *günstiger* Einfluss sicht *nicht bemerkbar machte*. Wie auch sonst trat nach 15 Min. der erste Krampfanfall auf, der in wenigen Minuten mit dem Tode endete.

Thiere, denen ich kleinere — nicht akut tötliche — Dosen unter sofortiger Verbringung in die O-Atmosphäre eingab, schieden mit dem Harn in gewöhnlicher Weise die gepaarte Verbindung aus.

Auch Versuche an weissen Mäusen (ca 10 gr.) ergaben ein durchaus negatives Resultat. Ich fand, dass 1 c.c. der 0,5 % Lösung der Base mit HCl neutralisirt bei subkutaner Injektion unter heftigen Krämpfen zum Tode führte. 0,6 c.c. (= 0,003 gr.) machten etwa eine Stunde lang Krampferscheinungen; eine günstige Wirkung der O-Atmosphäre trat nicht ein. Nach 0,5 c.c. (= 0,0025 gr.) traten vorübergehende Krampfanfälle auf, ohne Unterschied ob die Thiere Sauerstoff einatmeten oder gewöhnliche Luft. Bei dieser Dosis trat vollständige Erholung ein.

Ich wandte mich sodann vergleichenden Versuchen mit *Piperidin* zu,

(1) C. OSTERWALD : Archiv. f. experim. Pharm. 44. S. 451 ff.; hier auch Litt. Angbn.

eine Base von der schon Fliess (1) eine leichte Oxydirbarkeit vorausgesetzt hatte. Dem gegenüber ist zu bemerken, dass man nach Darreichung von Piperidin diese Base im Harn nachweisen (2) kann. Das oben besprochene Condensationsprodukt $C_{16}H_{25}NO$ enthält in 1 gr. 0,344 gr. Piperidin; diese Dosis Piperidin ist jedoch beim Kaninchen (2 Kilo) noch ohne Wirkung. Nach Eingabe von 0,68 gr. Piperidin (in Form von weinsaurem Piperidin E. Merck) trat erst nach etwa einer Stunde ein Krampfanfall, und in diesem der Tod ein. 0,8 gr. Piperidin (als Lösung des salzsauren Salzes) waren nach 15 Min. tötlich unter heftigen Krampferscheinungen. Es erweist sich demnach Piperidin als wesentlich weniger giftig gegenüber dem Thymolderivat. Es erinnert diese Thatsache an die kürzlich von Wolffenstein (3) mitgeteilte Beobachtung, wonach der Ersatz des H der Imidgruppe des Piperidin durch gewisse Atomkomplexe dessen Giftwirkung steigert. Ein Kaninchen (2000 gr.) erhielt, mit Rücksicht auf diese Erfahrungen 0,9 gr. Piperidin als salzsaures Salz, kam sofort in die Sauerstoff-Atmosphäre und zeigte während seines zweistündigen Aufenthaltes sowohl wie auch bei späterer Beobachtung keinerlei Giftwirkungen. Zu den entsprechenden Versuchen mit weissen Mäusen bediente ich mich einer Lösung von salzsaurem Piperidin, die einen Gehalt von 1 % Piperidin hatte; 0,4 c.c. dieser Lösung (= 0,004 gr.) riefen subkutan injicirt bei Mäusen *anhaltende Krampferscheinungen* hervor, während bei Thieren in der O-Atmosphäre nur *zuweilen Zuckungen* zu beobachten waren.

Die Dosis 0,006 gr. Piperidin war unter heftigen Krampferscheinungen binnen zwei Stunden tötlich; in der O-Atmosphäre waren die Erscheinungen geringer, und zwar nur etwa ebenso intensiv als bei der Dosis 0,005 gr. in gewöhnlicher Luft. Doch trat im ersteren Falle früher Erholung ein. Bei den Thieren in der O-Atmosphäre bewirkte die Dosis 0,005 gr. nur vorübergehende Erscheinungen. (cf. Protokol).

An der Wirksamkeit der Sauerstoffeinatmung bei der Piperidinvergiftung im Sinne einer *Entgiftung* ist also nach diesen Ergebnissen nicht zu zweifeln. Wie aber ist die Unwirksamkeit im Falle des oben besprochenen Thymolderivats zu deuten?

Zweifellos ist es die schwerere Angreifbarkeit des Molekyls beim Kondensationsprodukt, das ihm grössere Widerstandsfähigkeit den

(1) Dubois-Reymond's Arch. f. Physiologie, 1883, S. 203, ff.

(2) Arch. exp. Pharm., 44.

(3) Vorgetragen in der Sitzung der Deutschen chemischen Gesellschaft; noch nicht publicirt.

oxydativen Processen gegenüber verleiht; in engstem Zusammenhang damit steht die — unter Berücksichtigung des Piperidin-gehalts — grössere Giftigkeit der erstgenannten Verbindung gegenüber dem Piperidin. Bei letzterem reichen die normalen Oxydationsvorgänge bereits hin, den nicht durch die Nieren entweichenden Anteil unschädlich zu machen, umsomehr die durch O-Zufuhr gesteigerten; bei ersterem vermag der Organismus mit einer selbst gesteigerten Oxydationsfähigkeit nichts auszurichten, unterliegt vielmehr, ehe es ihm gelingt die Synthese mit Glukuronsäure einzugehen. Es ergeben sich also folgende interessante Beziehungen zwischen Piperidin und dem Kondensationsprodukte:

Piperidin.

$$H_2C \langle \begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} \rangle NH$$

Condensationsproduct.

$$H_2C \langle \begin{matrix} CH_2 - HC_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} \rangle N-CH_2-C \langle \begin{matrix} CH - C-C_3H_7 \\ C - CH \end{matrix} \rangle C-OH \quad (C-CH_3)$$

Piperidin.	Condensationsproduct.
1) *Chemisch:* Reaktionsfähige Imidgruppe.	Ersatz des H der Imidgruppe durch den Thymyl-Methylen-Rest.
2) *Pharmacologisch:* Geringe Giftigkeit.	Fast dreimal so grosse Giftigkeit des in der Base enthaltenen Piperidins.
3) *Schicksal im Thierkörper:* Leichte Oxydation, günstiger Einfluss der O-Zufuhr. Theilweise unverändert im Harn.	Schwere Oxydirbarkeit. O-Zufuhr ohne Erfolg. Entgiftung lediglich durch Paarung mit Glukuronsäure.

Protokoll.

A. — VERSUCHE MIT DEM KONDENSATIONSPRODUKTE.

26. II. 1901. 1) Kaninchen, 2000 gr., erhält innerlich 0,8 gr. Thymotin-Piperidid: ohne Wirkung.

2) Kaninchen, 2200 gr., innerlich 1,0 gr.; nach 15 Min. typische Vergiftung †.

3) Kaninchen, 2200 gr., innerlich 1,0 gr.; sofort in O-Atmosphäre; geht in gleicher Weise zu Grunde.

1) Maus (10 gr.) erhält 3 h. 30′ 1 c.c. 0,5 % Lsg. heftige Krämpfe, † 3 h. 40′.
2) » » » 3 h. 40′ 0,8 » 0,5 % » » » † 3 h. 53′.
3) » » » 3 h. 55′ 0,6 » 0,5 % » » » † 4 h. 20′.
4) » » » 4 h. 30′ 0,5 » 0,5 % » geringe Anfälle; erholt sich.

Wiederholung in O-Atmosphäre giebt übereinstimmendes Resultat.

B. — VERSUCHE MIT PIPERIDIN.

28. II. 1901. 1) Kaninchen erhält 1,55 gr. Piperidin. bitartaric. Merck = 0,344 gr. Piperidin = 1,0 gr. Thymotin-Piperidid; ohne Wirkung.

2) Kaninchen, 2000 gr., erhält 11 h. 45′ 3 gr. Pip. bitart. (= 0,68 gr. Pip.); 1 h. 30′ Krämpfe †.

3) Kaninchen, 2200 gr., erhält 2 h. 0,8 gr. Piperidin (HCl-Salz); 2 h. 15′ heftiger Krampf †.

4) Kaninchen, 2200 gr., erhält 2 h. 30′ 0,9 gr. Piperidin (d°); sofort in O-Atmosphäre; während 2-stündiger Beobachtung keine Wirkung, bleibt normal.

2 *Mäuse*, à 10 gr., erhlaten 0,4 c.c. 1 °/o Lsg. = 0,004 gr., anhaltende Krampfanfälle; reagiren kaum auf Kneifen,

2 *Mäuse*, à 10 gr., erhalten 0,4 c.c. 1 °/o Lsg. sofort in O-Atmosphäre; nur bisweilen Zuckungen, reagiren auf Reize.

Versuche mit grösseren Dosen :

			unter O	
9 h. 15′	0,005 gr.	0,006 gr.	0,005 gr.	0,006 gr.
9 h. 30′	Unbeholfen im Laufen; zuw. zittern.	Bleibt auf Rücken liegen; Krämpfe.	noch behend laufend, zuw. zittern.	Unbeholfenes Laufen; zittern.
9 h. 45′	Nur mühsam aus Rückenlage sich aufrichtend	Flach auf dem Bauche mit ausgestrecten Extremit.	d°	Dreht sich aus Rückenlage mühsam um.
11 h. 15′	d°	tot	d°	d°
1 h.	d°		normal	Dreht sich aus Rückenlage spontan um.
29. II. 1901	Normal		normal	normal

Ein dem im Vorhergehenden Erörterten analoges Verhalten habe ich kürzlich bei einigen Isomeren der Kampfergruppe beobachten können. Das *kettenformige Citral* $\frac{H_3C}{H_3C}>C:CH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}\overset{C}{CH_3}CH\text{-}COH$ zeigt gegen über seinem cyklischen Isomeren, dem *Cycloritral*(1)

$$\begin{array}{c} H_3C \quad CH_3 \\ \vee \\ C \\ H_2C \diagup \quad \diagdown CH\text{-}COH \\ H_2C \quad\quad C\text{-}CH_3 \\ \diagdown \quad /\!\!/ \\ CH \end{array}$$

erheblich *stärkere Giftigkeit*(2); betreffs ihres Verhaltens im Thierkörper habe ich festgestellt, dass das kettenförmige Citral den oxydativen Processen im Thierkörper gegenüber erheblich *widerstandsfähiger* ist als das ringförmige. Während ersteres eine beachtenswerte Paarung mit Glykuronsäure eingeht, und zum anderen Teile eine Oxydation zu einer Säure $C_{10}H_{14}O_4$(3) erfährt, ist die Paarungsfähigkeit des *Cyclocitrals* ganz *unerheblich ;* Säuren vermochte ich als Oxydationsprodukte nicht aufzufinden. Das Molekyl scheint einer vollständigeren Oxydation anheim zu fallen. Nach den Erfahrungen von TIEMANN und SCHMIDT(4) geht β-*Cyclocitral* schon beim Stehen an der

(1) Berl. Ber. 33, S. 3763, ff.

(2) Näheres darüber an Arch. f exp. Pharm. im Arscheinen.

(3) Arch. f. exper. Pharm. und Pathol. 45.

(4) Berl. Ber. 33, S. 3705 und 3723.

Luft — entsprechend dem Verhalten des Benzaldehyd — in *β-Cyclogeraniumsäure* über. Diese Säure ist nach meinen Untersuchungen völlig indifferent; es gelang mir nicht, diese Säure nach der Eingabe aus dem Harn wieder zu gewinnen. Nur die dem *α-Cyclocitral* entsprechende *α-Cyclogeraniumsäure* konnte ich nach der Eingabe in *kleinen Mengen* wiedergewinnen.

Die beim Citral gemachten Erfahrungen legten es nahe, andere chemische Verbindungen mit hydrirtem Kerne, die starke physiologische Wirkungen zeigen, mit aliphatischen Verbindungen zu vergleichen, denen sie vom *strukturchemischen* Standpunkte ähnlich konstituirt sind. Zu diesen gehören in erster Linie die in den Alkaloiden häufig vorkommenden Ringsysteme des *Piperidin* und des *Pyrrolidin* (Tetrahydropyrrol)

CH_2 / H_2C CH_2 / H_2C CH_2 / NH

Piperidin.

H_2C — CH_2 / H_2C CH_2 / NH

Pyrrolidin (Tetrahydropyrrol).

Denkt man sich diese Ringe zwischen zwei C-Atomen aufgesprengt — durch die Punktirung angedeutet —, so kommt man zu sekundären Aminen der Fettreiche, die nur um 2 H reicher sind, als die entsprechenden ringförmigen Verbindungen:

H / CH_2 / H / H_2C CH_2 / H_2C CH_2 / NH

Aethylpropylamin.

H H / H_2C CH_2 / H_2C CH_2 / NH

Diaethylamin.

Von diesen Basen war mir Aethylpropylamin nicht zugänglich; Diaethylamin dagegen war käuflich zu beziehen.

Zunächst habe ich die physiologische Wirkung des *Pyrrolidin* untersucht und festgestellt, das es dem *Piperidin* analoge Giftwirkung zeigt, wenn auch die krampferregende Eigenschaft des Piperidin weniger zum Ausdruck kommt. Am Frosche sind die Wirkungen beider Körper die

gleichen : Centrale Lähmung und Schädigung der peripheren motorischen Nervenendigungen. *Diaethylamin* zeigt nicht die dem Pyrrolidin eigene Giftwirkung am Warmblüter (Kaninchen); selbst 4 gr. waren ohne akute Wirkung. Am Frosche machten sich keine Unterschiede gegenüber der Wirkung des Pyrrolidin bezw. Piperidin geltend, nur war die erforderliche Dosis grösser. Man kann hieraus schliessen, dass es *weniger* die *Imid-Gruppe* des *Pyrrolidin* — und wohl auch des Piperidin — ist, sondern vielmehr die *ringförmige Struktur,* welche die Giftwirkung der ringförmigen Basen bedingt im Vergleich zu der kettenförmigen.

Da sich also hier ein dem Verhalten der Körper aus der Citralreihe völlig entgegensetztes Verhältnis herausgestellt hat, war es von besonderem Interesse, das *Schicksal* des *Diaethylamin* im Organismus zu untersuchen, nachdem ich vom Piperidin(1) bereits gezeigt habe, dass es nach der Eingabe im Harn nachgewiesen werden kann.

Zum Nachweis des Diaethylamins im Harn bediente ich mich der den *Amid-* und *Imid*basen zukommenden Reaktionsfähigkeit mit *Aldehyden,* wobei unter Wasser-Austritt, indifferente Körper entstehen. Die Reaktion mit dem Aldehyd *Oenanthol* verläuft folgendermassen :

$$2\,[(C_2H_5)_2NH] + C_7H_{14}O = C_7H_{14}[N(C_2H_5)_2]_2 + H_2O.$$

Diaethylamin. Oenanthol.

Der von den Kaninchen nach Eingabe von Diaethylamin gelassene Harn wurde alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destillirt, das Destillat mit Benzol ausgeschüttelt. Das mittels Chlorcalcium getrocknete Benzol wurde mit Oenanthol versetzt. Die Lösung blieb völlig klar. In Kontrollen, wo ich einer Benzollösung 2 bezw. 5 Tropfen Diaethylamin zugefügt hatte, trat auf Zusatz von Oenanthol eine deutliche Opalescenz bezw. Trübung infolge der H_2O Entwickelung(2) ein.

Es zeigt sich somit auch hier, dass mit der geringeren Giftigkeit eine geringere Widerstandsfähigkeit des Molekyls gegenüber den oxydativen Processen im Organismus einergeht; man müsste denn meinen, dass Diaethylamin eine andere, durch Alkali nicht zersetzbare Verbindung eingegangen sei.

Im Anschluss hieran sei kurz über einige *Pyrrolidinderivate* berichtet, die mir Dr H. Pauly vom *chem. Univ. Institut* zu *Bonn* zur pharmakologischen Untersuchung übergab. Dieser Autor gelangte vom *Tetramethylpyrrolin-*

(1) Arch. f. exper. Path. und Pharm. Bd. 44.

(2) Vgl. Schiff. A. 158.



carbonamid (*a*), über dessen Verhalten im Thierkörper ich bereits Mittheilung(1) gemacht habe, über das β-*Ketotetramethylpyrrolidin* zum β-*Oxytetramethylpyrrolidin* (*b*).

CH C-CO-NH2 — a — $\frac{H_3C}{H_3C}$>C C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ NH — KOBr → CH2 CO — $\frac{H_3C}{H_3C}$>C C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ NH — H_2 → CH2 CH-OH — b — $\frac{H_3C}{H_3C}$>C C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ NH

Der *Benzoylester* (*c*) und der *Mandelsäureester*(2) (*d*) dieser Base stehen chemisch in nahen Beziehungen zu den entsprechenden Alkaloiden der Piperidin-Reihe dem *Eucaïn B* (*e*) und dem *Euphtalmin* (*f*) und sind ferner vergleichbar mit dem *Tropacocain* (*g*) und dem *Homatropin* (*h*); sie enthalten an Stelle des *Piperidin*-Ringes, bezw. an Stelle des *Tropan* genannten Ringes

CH2
H2C CH2
HC-CH2-CH2-CH
N-CH3

den man als eine Kombination des Pyrrolidin- und des Piperidin-Ringes ansehen kann, den *Pyrrolidin*-Ring.

(c): CH2 CH-O-OC-C_6H_5 — $\frac{H_3C}{H_3C}$>C C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ NH

(d): CH2 CH-OC-CH(OH)C_6H_5 — $\frac{H_3C}{H_3C}$>C C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ NH

(e): H—C—O-OC-C_6H_5 — CH2 CH2 — H3C-HC C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ — NH

(f): H—C—O-OC-CH(OH)-C_6H_5 — CH2 CH2 — H3C-HC C<$\frac{CH_3}{CH_3}$ — NH

(g): H—C—O-OC-C_6H_5 — CH2 CH2 — CH-CH2-CH2CH — N-CH3

(h): H—C—O-OC-CH(OH)-C_6H_5 — CH2 CH2 — CH-CH2-CH2-CH — N-CH3

(1) Arch. f. experim. Pharm. und Path. 44.

(2) Ein technischer Wert kommt den Substanzen nicht zu.

Der Benzoylester des β-Oxytetramethylpyrrolidin, dessen Chlorhydrat mir vorlag, zeigt in gleicher Weise wie Eucain B (1) und Tropacocain eine starke lokal *anästhesirende* Wirkung, welche ich sowohl am Kaninchenauge wie Frosche beobachtete. Das Auftreten der Anästhesie am Kaninchenauge ist von einer Erweiterung der Gefässe, Hyperämie und leichter Reizung der Conjunktiva begleitet; die Reaktion der Pupille auf Lichteinfall wurde in keiner Weise beeinträchtigt. Der Versuch am Frosch wurde in bekannter Weise derart ausgeführt, dass eine hintere Extremität mit den betreffenden Lösungen benetzt nach frühestens 15 Min. die Reflexe auf chemischen Reiz — 2/3 % Salzsäure — geprüft wurde; das enthirnte und entherzte Thier befand sich in hängender Stellung. Die anästhesirende Wirkung stand hinsichtlich der Intensität und Dauer der des Eucain B nicht nach.

Betreffs der Allgemeinwirkung des Körpers habe ich wegen der geringen mir zur Verfügung stehenden Mengen nur an kleinen Thieren (Fröschen nnd weissen Mäusen) Versuche anstellen können.

Da die Molekulargewichte der zu vergleichenden Alkaloide nicht erheblich differiren (Pyrrolidinderivat 233, Eucain B 245), kamen Lösungen zur Verwendung, die 1 % der salzsauren Salze enthielten.

1) Mittelgrosser *Frosch* erhält 10 h. 0,8 c.c. 1 % Lsg. = 0,008 c.c. des Eucain B in den Kehlenlymphsack.

10 h. 15' unfähig sich aus Rückenlage umzudrehen.

10 h. 30' vollständig gelähmt.

11 h. 30' Herz schlägt noch schwach.

12 h. Herzstillstand.

2) Mittelgrosser *Frosch* erhält 10 h. 30' gleiche Menge des *Pyrrolidinderivates*.

10 h. 45' dreht sich mühsam aus Rückenlage um.

11 h. do.

12 h. dreht sich bereits leichter um.

1 h. do.

Am nächsten Tag vollständig erholt.

Versuche an weissen Mäusen :

A. — Pyrrolidin-Derivat.

1) Weisse *Maus* (10 gr.) erhält subkutan 0,8 c.c. % Lsg. (= 0,008) bald stellt sich heftiges Zittern ein, Unfähigkeit zu Laufen; zur Seite liegen; stirbt nach 15 Min.

2) Weisse *Maus* (10 gr.) erhält subkutan 0,4 c.c. 1 % Lsg. Keine Wirkung.

3) Weisse *Maus* (10 gr.) erhält subkutan 0,6 c.c. 1 % Lsg. (= 0,006); nur vorübergehende Vergiftungserscheinungen.

(1) cf. Vinci : Virchow's Archiv 149, 154, ferner Silex, Cipriani u. A.

B. — EUCAIN B.

1) Weisse *Maus* (10 gr.) erhält 0,8 c.c. 1 % Lsg. (= 0,008); sinkt nach wenigen Minuten zusammen. †.

2) Weisse *Maus* (10 gr.) erhält 0,4 c.c. 1 % Lsg. (= 0,004); bald stellt sich Zittern ein, Unfähigkeit zu Laufen, reagirt nich auf Reize, Zustand hält Stunden lang an; dann Erholung.

Von *Eucain B* erweisen sich demnach 0,004 gr. als *giftiger* als die um die Hälfte grössere Dosis (0,006) vom *Pyrrolidinderivat*.

Die nach den Untersuchungen von VINCI (l. c.) durch Eucain B. in kleinen Dosen bei Fröschen zu erzeugende *erregende* Wirkung habe ich bei Verwendung kleiner Dosen des Pyrrolidinderivates nicht beobachten können. Vielmehr trat als bald neben centraler Lähmung die auch dem Eucain B zukommende Curare-artige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven ein. Hingegen kam bei weissen Mäusen sowohl wie bei Kaninchen die von jenem Autor für Eucain B ebenfalls festgestellte vorübergehende Erhöhung der Reflexerregbarkeit deutlich zum Ausdruck.

Der *Mandelsäureester* des β-Oxytetramethylpyrrolidin hat gleich dem ihm entsprechenden *Euphtalmin* (1) eine Wirkung auf die Irismuskulatur. Jedoch ist die Wirkung ganz erheblich *schwächer* als bei dem entsprechenden Alkaloid der Piperidinreihe. Zuweilen äussert sich die Wirkung nur in einer « Verminderung der Erregbarkeit des sphincter iridis », insofern bei Belichtung zunächst eine Verengerung, bei weiterer Einwirkung des Lichtreizes eine — wenn auch nur mässige — Erweiterung erfolgt. Etwas ähnliches hat übrigens VINCI (2) bei Verwendung von schwachen *Euphtalmin*-Lösungen beobachtet. Ob diese Erscheinung, wie VINCI will, durch reflektorische Erregung der sensiblen Endigungen des Trigemimus zu erklären ist, oder ob es sich um eine Herabsetzung der Erregbarkeit des Sphincter handelt, die zu vergleichen wäre mit der lähmenden Wirkung gewisser Gifte auf die motorischen Nervenenden — bei elektrischer Reizung anfänglich Tetanus, bei fortgesetzter Reizung aber Erfolglosigkeit, also leichte Erschöpfbarkeit — muss dahingestellt bleiben.

Hinsichtlich ihrer *Allgemeinwirkung* ergiebt sich eine gute *Uebereinstimmung* unter den beiden *Mandelsäurederivaten*. Während die Dosis 0,01 der oben besprochenen Benzoylester bei Mäusen subkutan injicirt sicher und zwar in kürzester Zeit tötlich ist, hat die entsprechende Dosis bei den Mandelsäurederivaten noch keine schädigende Wirkung; erst wesentlich

---

(1) A. VINCI u. a.

(2) VINCI : Vortrag in d. R. Accademia Peloritana, 1898.



grössere Dosen (0,03 gr.) zeigten eine der oben angegebenen entsprechende Giftwirkung. Ein gleiches Verhalten zeigten Kaltblüter.

Aus dem Mitgeteilten scheint hervorzugehen, dass es für die *physiologische* Wirkung — wenigstens in qualitativer Hinsicht — *keine wesentlichen Unterschiede* ausmacht, ob im Falle der *Anästhetika Benzoylester* und im Falle der *Mydriatika Mandelsäureester* von Alkoholen der *Piperidin-* oder der *Pyrrolidin*reihe vorliegen und dass ferner die dem *Piperidin* nahekommende Allgemeinwirkung des *Pyrrolidin* (cfr. oben) durch Einführung entsprechender Atomkomplexe d. h. ätherificirender Alkohol-Radikale in analoger Weise modificirt werden kann und somit *Pyrrolidin auch in seinen Derivaten dem Piperidin ausserordentlich nahe steht.*

Berlin, 26 April 1901.

